Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

ERGEBNISSE DER BROMOCRIPTIN (CB 154)-BEHANDLUNG BEI NORMO- UND HYPERPROLAKTINÄMISCHEN ZYKLUSSTÖRUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Doris Möckel, geb. Schultz
aus Herford

1978

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

ERGEBNISSE DER BROMOCRIPTIN (CB 154)-BEHANDLUNG BEI NORMO- UND HYPERPROLAKTINÄMISCHEN ZYKLUSSTÖRUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Doris Möckel, geb. Schultz
aus Herford

1978

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Prof. Dr. A. E. Schindler

(Prof. Dr. H. A. Hirsch)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A.E. Schindler für die Überlassung des Themas, sowie für seine freundliche Unterstützung und für die nützlichen Anregungen, die er mit zuteil werden ließ.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Prolaktin	
1.1.	Regulation der Prolaktinsekretion	1
1.2.	Prolaktin - physiologische Zusammenhänge	
1.2.1.	Tag/Nacht-Rhytmus	2
1.2.2.	Prolaktin und Menstruationszyklus	2
1.2.3.	Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter	5
1.3.	Prolaktin - pathologische Zusammenhänge	6
2.	Bromocriptin (CB 154) - ein Prolaktin-hemmer	
2.1.	Wirkungsweise	10
2.2.	Bromocriptin bei der Behandlung von anovulatorischen Syndromen	12
3.	Ovulationsauslösung mit Bromocriptin	
3.1.	Patientengut	17
3.2.	Material und Methoden	18
3.3.	Ergebnis der Untersuchungen vor Therapiebeginn	20
3.3.1.	Die gynäkologische Untersuchung	20
3.3.2.	Galaktorrhoe vor Therapiebeginn	26
3.3.3.	Cervixsekretuntersuchung vor Therapiebeginn	26
3.3.4.	Radiologische Untersuchungen vor Therapiebeginn	28
3.3.5.	Ausscheidung der 17-Ketosteroide vor Therapiebeginn	29
3.3.6.	Gestagen - und Clomiphentest	30
3.3.7.	Der LRH-Test	35
3.3.8.	Serumprolaktinkonzentrationen vor Therapiebeginn	36
3.3.9.	Die Serumprolaktinkonzentrationen vor Therapiebeginn im Vergleich zum Ergebnis des LRH-Tests	38

3.3.10. Ausmaß der Galaktorrhoe im Verhältnis zum basalen Prolaktinspiegel 39
3.3.11. Bestimmung der Steroidhormone Progesteron und Östradiol und der Gonadotropine LH und FSH vor Therapiebeginn 40
3.4. Ergebnisse der Behandlung mit Bromocriptin
3.4.1. Zyklusrestitution und Gravidität unter Bromocriptin 43
3.4.2. Zyklusrestitution und Zyklusnormalisierung in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosierung 45
3.4.3. Das Zyklusgeschehen unter Bromocriptin 60
3.4.4. Die Therapieerfolge in Zusammenhang mit der bestehenden Hyperprolaktinämie 62
3.4.5. Die Entwicklung der Galaktorrhoe unter der Bromocriptinmedikation 66
3.4.6. Nachweis eines Östrogeneffektes während der Therapie 67
3.4.7. Verhalten der Serumhormonkonzentrationen unter Bromocriptin 69
3.4.8. Nebenwirkungen der Bromocriptinbehandlung 76
3.4.9. Kombinationsbehandlung mit Bromocriptin und Dyneric 81
3.5. Rezidive nach Absetzen von Bromocriptin 82

4. Diskussion 84

Zusammenfassung 93

Anhang 96

Literaturverzeichnis 112

Abkürzungen

A.-G.	:	Amenorrhoe-Galaktorrhoe (idiopathisch)
p.p. A.-G.	:	post pill Amenorrhoe-Galaktorrhoe
S.-T.	:	Amenorrhoe-Galaktorrhoe bei nachgewiesenem Hypophysentumor
A.o.G.	:	sekundäre Amenorrhoe ohne Galaktorrhoe (post pill und idiopathisch)
Anorexie	:	sekundäre Amenorrhoe bei anorektischer Reaktion
Prim.A.	:	primäre Amenorrhoe
CLI-G.	:	Corpus luteum Insuffizienz mit Galaktorrhoe
CLI o. G.	:	Corpus luteum Insuffizienz ohne Galaktorrhoe
		Das Kürzel CLI schließt in den Tabellen auch die Diagnosen Oligomenorrhoe und Anovulation bei bestehenden Menses mit ein.
St.-L.	:	Stein-Leventhal-Syndrom

1. Prolaktin

1.1. Regulation der Prolaktinsekretion

Seit Prolaktin vor noch nicht einmal zehn Jahren als eigenständiges Hormon in der Humanendokrinologie erkannt und durch einen Radioimmunoassay bestimmbar wurde (51, 53, 65), ist es zum Gegenstand intensiver Forschungen geworden.

Heute weiß man, daß die Prolaktinproduktion ausschließlich in der Hypophyse erfolgt. Die Freisetzung unterliegt einer hypothalamischen Doppelsteuerung durch einen PIF (Prolactin Inhibiting Factor) und einen PRF (Prolactin Releasing Factor), wobei dem PIF die entscheidende Rolle zuzukommen scheint (12, 60, 99). Beide Faktoren gelangen über das Pfortadersystem in den Hypophysenvorderlappen.

Beim PIF handelt es sich wahrscheinlich um Dopamin (73, 99). Die laktotropen Prolaktin sezernierenden Zellen besitzen anscheinend Rezeptoren für diesen PIF (74).

Prolaktin freisetzende Wirkung hat das TRH. Es scheint aber nicht gleich dem physiologisch entscheidenden PRF zu sein.

Hohe Prolaktinkonzentrationen im Serum oder im Hypothalamus haben eine starke Hemmwirkung auf die Prolaktinsekretion (123) und stimulieren darüber hinaus den hypothalamischen PIF (106). Hier besteht also ein Rückkoppelungsmechanismus.

Lemarchand et al. (71) vermuten darüber hinaus einen regulierenden Einfluß der Sexualsteroide auf hypophysärer oder hypothalamischer Ebene.

Erfolgsorgane des Prolaktin sind die Brustdrüse, besonders während der Schwangerschaft und der Stillperiode, Ovar, Uterus, Leber, Nieren, Nebennieren, Hirnrinde und Samenbläschen (99).

1.2. Prolaktin - physiologische Zusammenhänge

1.2.1. Tag/Nacht-Rhythmus

Die Prolaktinsekretion unterliegt einem ausgeprägten Tag/Nacht-Rhythmus. Sie steigt in der Nacht an und erreicht ihr Maximum zwischen ein und sechs Uhr früh. Diesem Gipfel folgt ein morgendlicher Abfall (89, 112). Der Tag/Nacht-Rhythmus ist bei beiden Geschlechtern vorhanden; allerdings ist der durchschnittliche Serumprolaktinspiegel beim Mann niedriger als bei der Frau.

Die nächtlichen Prolaktinschwankungen fallen mit den verschiedenen Schlafphasen zusammen und sind von ihnen abhängig (90, 91, 112). Während einer REM-Phase fällt der Serumprolaktinspiegel und steigt in der darauf folgenden Nicht-REM-Phase auf einen Gipfelwert an. Der Abfall des Prolaktinspiegels während der REM-Phase wird vermutlich durch eine gesteigerte Dopaminaktivität in dieser Schlafphase zu erklären sein.

Neben diesem Schlafgipfel scheint es aber zwei weitere Nebengipfel am Tage zu geben, und zwar einen am frühen Nachmittag und einen in den Abendstunden.

Sassin et al. (112) berichten von einem Fall, bei dem die Plasmaprolaktinkonzentration zwischen 1ng/ml und 11 ng/ml tagsüber schwankte. Der Nachtgipfel lag bei 22 ng/ml. Ein Schwanken des Serumprolaktinspiegels in solchen Ausmaßen läßt es zweifelhaft erscheinen, ob die Diagnose Hyper- oder Normoprolaktinämie sich auf nur eine einzige Blutprobe stützen darf.

1.2.2. Prolaktin und Menstruationszyklus

Vekemans et al. (140) beschrieben als erste signifikante Unterschiede in der Serumprolaktinkonzentration in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus. Die Konzentration stieg gegen Ende der Follikularphase und erreichte einen

Gipfel in der Zyklusmitte, dem ein kurzfristiger Abfall folgte. In der Lutealphase kam es zu einem erneuten Anstieg und einem Schwanken um einen Mittelwert, der signifikant höher lag als in der frühen Follikularphase. Andere Teams kamen zu ähnlichen Ergebnissen (34, 43, 106). Delvoye et al. (23), Robyn et al. (107) und Franchimont et al. (34) konnten zeigen, daß die Schwankungen in der Serumprolaktinkonzentration in Abhängigkeit vom zirkulierenden Östrogen auftrat.

Doch stehen diesen Ergebnissen die von Ehara et al. (27) entgegen. Die Gruppe fand zwar am Tag des LH-Gipfels und am Tag nach dem Östrogengipfel die höchsten Prolaktinkonzentrationen, doch traten erhebliche Schwankungen bei den gleichen Personen in verschiedenen Zyklen auf, und es ergab sich keine Übereinstimmung in der Prolaktinkonzentration bei verschiedenen Individuen, die sich in der gleichen Zyklusphase befanden.

Keine bemerkenswerten Veränderungen im Plasmaprolaktinspiegel in der Zyklusmitte konnten Schmidt-Gollwitzer et al. (113) feststellen. Allerdings fanden auch sie einen Unterschied zwischen Luteal- und Follikelphase. In der Lutealphase waren die Durchschnittswerte höher als in der Follikelphase. Überhaupt keinen Unterschied während der verschiedenen Zyklusphasen fanden Jaffe et al. (56).

Wenn aber auch Ehara et al. und Schmidt-Gollwitzer et al. ihre Ergebnisse nicht im Sinne einer Zyklusabhängigkeit der Prolaktinsekretion interpretieren, sprechen diese doch auch nicht gegen das Bestehen einer solchen.

Welche Rolle Prolaktin im Zyklusgeschehen zukommen könnte, ist noch ungeklärt. Eine luteotrope Rolle des Hormons konnte bei Ratten, Mäusen, Kaninchen, Hamstern, Schweinen, Schafen und auch beim Menschen wahrscheinlich gemacht werden. Dabei bildete es häufig mit LH einen luteotropen Komplex (107).

Mc Natty et al. (85, 86) berichteten, daß Prolaktin in geringer Konzentration in vitro die Progesteronproduktion

der Granulosa-Zellen stimulierte. Dieser Effekt wurde unterdrückt, wenn man entweder durch Verwendung eines spezifischen Antiserums das Prolaktin aus dem Nährboden entfernte oder aber die Konzentration drastisch erhöhte. McNatty et al. folgerten aus diesen Ergebnissen, daß Prolaktin in einer bestimmten Konzentration für die Steroidgenese notwendig sei. Eine Hemmung der Progesteronsynthese durch erhöhtes Prolaktin fanden auch Delvoye et al. (24) und Robyn et al. (105).

Saito et al. (111) konnten spezifische Prolaktinrezeptoren im Ovar nachweisen und so wahrscheinlich machen, daß dem Prolaktin auf der Ebene des Ovar eine Rolle zukommt.

Andere Beobachtungen sprechen dafür, daß Prolaktin innerhalb von 48 Stunden nach dem ovulatorischen LH-Gipfel die Bildung von zusätzlichen LH-Rezeptoren an den Lutealzellen induziert. Dadurch steigt die Empfänglichkeit für LH, und das Ergebnis besteht in einer Steigerung der Progesteronsynthese (46).

Die These, daß dem Prolaktin eine Bedeutung bei der Progesteronsynthese zukommt, wird auch durch die Resultate von Schulz et al. (115, 116) gestützt. Die Gruppe führte bei fünf freiwilligen Versuchspersonen mit normaler Ovarialfunktion durch Bromocriptin eine Hypoprolaktinämie herbei. Die Folge war eine statistisch signifikante Reduktion der Plasmaprogesteronkonzentration, wenn die Hypoprolaktinämie während des ganzen Zyklus bestand. Kein Einfluß war zu erkennen, wenn die Prolaktinhemmung nur postovulatorisch stattfand. Schulz und Mitarbeiter werten dieses Ergebnis als Hinweis auf eine luteotrope Wirkung von Prolaktin in der prä- und periovulatorischen Phase. Die luteotrope Wirkung besteht ihrer Meinung nach in der Initiation der lutealen Progesteronsynthese.

Bohnet et al. (14) fanden in der Follikelflüssigkeit 6x höhere Prolaktinkonzentrationen als im Serum in der

frühen Follikelphase. In der späten Follikelphase stimmten hingegen beide Werte überein. Dies spricht ihrer Meinung nach dafür, daß Prolaktin zunächst aktiv akkumuliert wird. Die folgende Nutzung des "Speichers" ist dann mit einem Anstieg der Progesteronsynthese verbunden.

Auch Strauch et al. (126) gehen von einer kritischen Rolle des Prolaktin bei der Follikelentwicklung aus.

Eine andere Ansicht vertreten dagegen del Pozo et al. (98). Sie fanden bei Bromocriptin-induzierter Hypoprolaktinämie keinen Einfluß auf LH- und FSH-Konzentrationen und folgern daraus, daß das Prolaktin beim Menschen keine luteotropen Aktivitäten besitzen könne.

1.2.3. Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter

Physiologische Erhöhungen des Prolaktinspiegels treten in der Gravidität auf. Bei Schwangeren ist er im 1. Trimester doppelt so hoch wie bei Nicht-Schwangeren. Im 2. Trimester setzt sich der Anstieg fort, ebenfalls im 3. Trimester. Zum Geburtszeitpunkt ist der Gipfel erreicht.

Sofort nach der Entbindung beginnt der Prolaktinspiegel wieder zu sinken. Der sehr frühzeitige Anstieg von Prolaktin läßt an eine Rolle bei Wachstum und Metabollismus von Uterus und Placenta denken. Der stetige Anstieg macht darüber hinaus eine Rolle bei Mammogenese, Laktogenese und Galaktopoese wahrscheinlich (7). Bei der Initation der Laktation scheint Prolaktin dabei mit den Sexualsteroiden zusammenzuwirken (136). Poindexter et al. (97) glauben, daß Prolaktin nur für das Einsetzen der Laktation erforderlich ist, nicht aber für ihre Aufrechterhaltung, da Prolaktin gleich nach der Geburt auf normale Werte zurückgeht, obgleich noch weiter Milch produziert wird.

Das Neugeborene hat einen hohen Prolaktinspiegel, der aber am Ende der 4. Woche auf normale Werte abgesunken

ist. Bei Männern bleibt der Prolaktinspiegel während des ganzen Lebens auf diesem Niveau, während es bei Frauen zu einem Wiederanstieg kommt in der Pubertät. Hier liegen die Werte im Vergleich zu 9-jährigen signifikant höher (97).

In der Reproduktionsphase der Frau fluktuieren die Prolaktinwerte auf dem in der Pubertät erreichten Niveau, um dann in der Menopause wieder abzufallen. Im Alter treten keine weiteren Veränderungen auf (4, 5, 100, 106, 107).

Das unterschiedliche Niveau des Prolaktinspiegels bei Männern und Frauen in der Reproduktionsphase setzen Aubert et al. (5) in eine Beziehung zum Östrogenanstieg während der weiblichen Pubertät. Auch del Pozo et al. (100) sehen in der stimulierenden Wirkung der Sexualsteroide die Ursache für den signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern während der Reproduktionsphase.

1.3. Prolaktin - pathologische Zusammenhänge

Obgleich man noch weit entfernt ist von einem Verständnis der physiologischen Rolle des Prolaktin, weiß man jedoch seit geraumer Zeit, daß ein Zuviel dieses Hormons Ursache verschiedener Erkrankungen sein kann, und so gilt die Bestimmung der Serumprolaktinkonzentrationen als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel bei Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Hypogonadismus, Hypophysentumor und Acromegaly (26).

Eine vermehrte Prolaktinsekretion kann folgende Ursachen haben:

- Hemmung der PIF-Sekretion durch Psychopharmaka oder Antihypertensiva,
- Vermehrte TRH- oder PRH-Aktivität bei einigen Fällen von primärer Hypothyreose,
- Störungen oder Unterbrechungen des normalen Kapillarsystems der Hypophyse durch Tumoren,

- Vermehrung der prolaktinsezernierenden Zellen bei Adenomen,
- Gestörter Rückkoppelungsmechanismus von Prolaktin auf die hypothalamische Regulation der Prolaktinfreisetzung (103).

Bei etwa 10-30% der sekundären Amenorrhoen ist die Ursache der Erkrankung eine Hyperprolaktinämie. Bei einem Drittel dieser Fälle kommt es zur Ausbildung eines Amenorrhoe-Galaktorrhoe Syndroms (36, 37). Die Genese der sekundären Amenorrhoe kann dabei sehr verschieden sein. Tritt die Amenorrhoe nach Einnahme von Kontrazeptiva auf, ist ein Zusammenhang mit den darin enthaltenen Östrogenen wahrscheinlich. Schon während der Einnahme von Kontrazeptiva steigt nämlich in Abhängigkeit von der Menge der darin enthaltenen Östrogene der Prolaktinspiegel signifikant an, wie Abu-Fadil und Mitarbeiter zeigen konnten (1). Klein et al. (64), die die Gonadotropine, Prolaktin und die Steroidhormone in zwei postkontrazeptiven Zyklen bei sechs Frauen bestimmten, fanden die Hormonkonzentrationen zwar entsprechend den Werten von Frauen, die keine Kontrazeptiva genommen hatten, räumen aber die Möglichkeit ein, daß häufigere Messungen ein anderes Ergebnis gebracht hätten. Ein solch anderes Ergebnis wäre wohl in einer persistierenden Hyperprolaktinämie zu vermuten, wie sie ja bei post pill Amenorrhoen auftritt. Eine solche Hyperprolaktinämie könnte auf die voraufgehende Einnahme von Östrogenen zurückzuführen sein und nun ihrerseits eine Zyklusstörung bewirken.

Auch ein Galaktorrhoe allein kann unter der Einnahme von Ovulationshemmern auftreten (98, 114).

Finden sich bei der Prolaktinbestimmung sehr hohe Serumkonzentrationen und liegt eine Amenorrhoe vor, ist unbedingt an das Vorliegen eines Prolaktin sezernierenden Tumors zu denken (16, 54, 88, 134, 144), auch wenn er radiologisch noch nicht nachweisbar ist. Bergh et al. (6)

fanden bei allen Frauen mit Prolaktinwerten über 100 ng/ml einen Tumor. Im Gegensatz zur Mehrzahl der Autoren konnten Reyes et al. (101) bei ihrem Patientengut keinen Zusammenhang zwischen Grad der Hyperprolaktinämie und Tumorhäufigkeit feststellen.

Gillian et al. (41) nehmen an, daß eine Ursache für das Entstehen eines solchen Tumors in einer Störung der Achse: hypophysäre laktotrope Zellen-hypothalamisches Dopaminsystem zu suchen ist. Besonders wenn die Amenorrhoe von langer Dauer ist, steigt die Wahrscheinlichkeit, daß ein Tumor vorliegt. Eine zusätzliche Galaktorrhoe weist ebenfalls in diese Richtung (44).

Ein Prolaktin sezernierender Tumor zeigt auch Auswirkungen auf die Ausschüttung von LH und FSH nach Gabe von LRH. Die Hypophyse ist dann kaum stimulierbar. Auch eine Prolaktinausschüttung nach Gabe von TRH findet kaum statt (147, 148).

Die Galaktorrhoe, die bei etwa 30-40% der Amenorrhoen auftritt, ist nur zu einem Teil prolaktinbedingt. Außer Hyperprolaktinämie kommen als Ursache in Frage:

- Medikamente
- Störungen der afferenten Innervation
- Krankheiten und Störungen nicht neoplastischer Genese,
- intracranielle Neoplasmen

So kann also auch eine Galaktorrhoe allein, besonders bei erhöhtem Serumprolaktin zu der Diagnose oder Verdachtsdiagnose Tumor hinführen (11, 146). Die Häufigkeit des Auftretens einer Galaktorrhoe liegt bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen dreimal so hoch wie bei Frauen mit Ovulation (59).

Eine weitere Prolaktin abhängige Erkrankung ist die Corpus luteum Insuffizienz. Erhöhte Prolaktinkonzentra-

tionen haben offensichtlich einen luteolytischen Effekt (48). Allerdings liegen bei der Corpus luteum Insuffizienz die Prolaktinspiegel nicht so hoch wie bei den Amenorrhoen (72), sondern bewegen sich meist zwischen 15-30 ng/ml. Über 50 ng/ml finden sich dagegen fast ausschließlich Amenorrhoen (99, 144). Die vergleichsweise niedrigen Werte erhöhen das Risiko, daß bei einer einzelnen Messung die Hyperprolaktinämie nicht erkannt werden kann. Die Erklärung für die Tatsache, daß eine Hyperprolaktinämie eine Zyklusstörung auslöst, suchen die meisten Autoren in einer Hemmung der Gonadotropinsekretion durch das vermehrte Prolaktin. Einige Autoren glauben dabei an eine direkte Hemmung der Gonadotropinsekretion auf hypophysärer Ebene (45, 61, 62, 95, 222); andere hingegen weisen darauf hin, daß bei hyperprolaktinämischen Amenorrhoen zwar Hypogonadotropie auftritt, man aber ebenso häufig Normogonadotropie findet (9, 13, 37, 38, 102, 108, 120, 130), so daß es sich kaum um eine direkte Hemmung handeln kann. Vielmehr wird nicht die durchschnittliche Sekretion vermindert, sondern das LH-Spiking wird unterdrückt (2, 9, 13, 15. 99, 137). Eine Reihe von Autoren vermutet, daß die Hemmung dabei den Releasing Faktor (LRH) betrifft (47, 61, 109, 137). Bohnet et al. (13) und auch andere Teams nehmen außerdem eine periphere ovarielle Gonadotropinhemmung an (47, 61, 88, 130). Nach Auffassung von van Look et al. (78) hemmt dabei die erhöhte Prolaktinkonzentration die Ansprechbarkeit des Follikels auf Gonadotropine.

Andere Autoren glauben, daß eine Hyperprolaktinämie den positiven Östrogen Feedback Mechanismus auf die Ausschüttung von LH stört und so eine Zyklusstörung hervorruft (2, 9, 39, 77, 106, 125). London et al. (77) halten neben der Schwächung des positiven Feedback Mechanismus eine Steigerung des negativen für möglich. Die dabei auftretende geringe Östrogensekretion könnte dabei auf eine mangelhafte Gonadotropinausschüttung zurückgehen, die

dann einen Mangel an ovarieller Stimulation und eine Beeinträchtigung der Follikelreifung bewirkt.

Neben der pulsatilen LH-Fluktuation ist auch die Prolaktinfluktuation selbst bei erhöhten Konzentrationen gestört. Es kommt nicht mehr zur Ausbildung von Nachtgipfeln (81, 82).

2. Bromocriptin (CB 154) - ein Prolaktinhemmer

2.1. Wirkungsweise

Eine zentrale Bedeutung in der Behandlung prolaktinabhängiger Zyklusstörungen hat heute das CB 154, ein halbsynthetisches Mutterkornalkaloid gewonnen. Seit 1969 befindet sich das Medikament in der klinischen Prüfung und hat sich als zuverlässiger Hemmstoff der Prolaktinsekretion erwiesen.

Inzwischen sind zwei Wirkungsorte des Bromocriptin weitgehend gesichert, nämlich die Prolaktin sezernierenden Zellen der Hypophyse (92) und die hypophyseotropen Neuronen des Hypothalamus. Die direkte Wirkung auf die laktotropen Zellen zeigte sich in Hypophysenzellkulturen. CB 154 scheint dabei einen grundlegenden Schritt im Prolaktinsekretionsmechanismus zu hemmen. Im Zuge der Hemmung kommt es zunächst zu einer vorübergehenden intrazellulären Akkumulation von Prolaktin und erst später zu einer Einschränkung der Synthese.

Andere Befunde sprechen für eine zusätzliche hypothalamische Wirkung. So senkt CB 154 bei Ratten den Dopaminumsatz im Ganzhirn und im Hypothalamus. Dies spricht für eine Stimulanz der Synapsen der dopaminergen tuberoinfundibulären Neuronen durch Bromocripitin.

Die beiden Wirkungsorte machen auch zwei verschiedene primäre Wirkungsmechanismen wahrscheinlich, nämlich a) einen"membranstabilisierenden" Effekt an der Prolaktinzelle und b) einen dopaminrezeptorstimulierenden Effekt an den Neuronen des Hypothalamus (33, 60, 75, 78). Neuere Forschungen belegen jedoch das Vorkommen von Dopaminrezeptoren an Prolaktinzellen bei Ratten, so daß CB 154 auch auf hypophysärer Ebene durch Stimulation der Dopaminrezeptoren wirken könnte (32).

Neben der Prolaktinhemmung hat das Bromocriptin eine stimulierende Wirkung auf das Zentralnervensystem, die der bestimmter Antidepressiva vergleichbar ist (20, 50). Ein peripherer Effekt macht sich bemerkbar in einer Senkung des Blutdrucks, wie er bei anästhetisierten Hunden nachgewiesen wurde. Daneben wurden kardiovaskuläre Effekte bei der Katze gefunden. Wirkungen gab es auch auf Vasopressoren in Form von dosisabhängigen Blutdrucksteigerungen. Auf α-Rezeptoren übt CB 154 einen hemmenden Einfluß aus. Untersuchungen über eine Wirkung auf die Nierenfunktion kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Gruppe fand eine erhöhte Exkretion von Na^+, K^+, und Ca^{++}; eine andere fand zwar auch eine erhöhte Ca^{++}-Exkretion, aber reduzierte Na^+- und K^+-Exkretionen. Die glatte Intestinalmuskulatur wird durch Bromocriptin zunächst gehemmt; es entwickelt sich aber sehr schnell eine Toleranz (31).

Bei einem Einsatz von CB 154 in der Gynäkologie führen die nicht-hypophysären und nicht-hypothalamischen Effekte zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Obstipation. Allerdings sind diese Nebenwirkungen i.a. nicht gravierend und nur von kurzer Dauer.

2.2. Bromocriptin bei der Behandlung von anovulatorischen Syndromen

Bromocriptin wurde zunächst bei der Behandlung der postpartalen Laktation eingesetzt (47, 60, 75, 99) und dann bei der Behandlung hyperprolaktinämischer Zyklusstörungen; anfangs meist bei hyperprolaktinämischen Amenorrhoen, bei denen eine zusätzliche Galaktorrhoe bestehen oder fehlen konnte (35, 54, 57, 66, 76, 83, 93, 108, 118, 119, 125, 127, 128, 133, 135, 143).

Als man auch bei anderen Erkrankungen eine Hyperprolaktinämie feststellte (99), war es nur logisch, auch hier Bromocriptin therapeutisch zu nutzen. So wurde der Anwendungsbereich auf Corpus luteum Insuffizienz, Stein-Leventhal-Syndrom, Oligomenorrhoe und Anovulation bei bestehenden Menses erweitert (130, 133, 138).

Da sich das Medikament als äußerst erfolgreich erwies, wurde seine Wirksamkeit dann auch bei normoprolaktinämischen Zyklusstörungen untersucht. (8, 60, 94, 117, 121, 124).

Die Ergebnisse waren dabei recht unterschiedlich. So konnten Jürgensen et al. (60) bei 5 von 12 normoprolaktinämischen Frauen zwar eine Blutung, aber nur bei einer eine Ovulation erzielen. Bei Hyperprolaktinämie entwickelten 17 von 20 Patientinnen wieder einen Zyklus und 11 ovulierten. Pepperell et al. (94) konnten bei Hyperprolaktinämie in 100% der Fälle einen Zyklus restituieren, bei Normoprolaktinämie nur bei 8,3%.

Ein wesentlich positiveres Ergebnis fanden Seppälä et al. (121) bei ihrem Versuch, bei normoprolaktinämischen Patientinnen einen Zyklus zu restituieren. Sie waren in 50% der Fälle erfolgreich und kamen damit in die Nähe ihrer Behandlungserfolge bei hyperprolaktinämischen Amenorrhoen (57%).

Del Pozo et al. (99) berichten ebenfalls über ein Wiederauftreten der Menses bei Normoprolaktinämie (54%). Eine Ovulation gab es bei ihnen nur in 28% und Graviditat nur in 5% der Fälle. Auch Archer et al. (3) waren bei 50% erfolgreich. Schulz et al. (116) stellen aufgrund ihres geringen Ergebnisses (22%) die Frage, ob sich eine Therapie mit Bromocriptin hier überhaupt eignet.

Eine sehr hohe Erfolgsquote aber hatten van der Steeg et al. (124) mit 74%. Sie wurde mit 87,5% (n = 8) sogar noch übertroffen von Thorner et al. (131).

Die erstaunliche Tatsache, daß auch normoprolaktinämische Erkrankungen auf die Therapie mit einem Prolaktinhemmer ansprechen, legt die Vermutung nahe, daß trotz normaler Prolaktinwerte eine Störung im Prolaktinhaushalt vorliegt. Die Vermutung wird gestützt durch die Ergebnisse von Corbey et al. (19), die bei normoprolaktinämischen amenorrhöischen Patientinnen eine abgeschwächte Reaktion auf TRH fanden.

Schulz (117) veröffentlichte 1977 eine Bilanz aller bis dahin mit Bromocriptin behandelten Fälle von Amenorrhoe-Galaktorrhoe Syndromen, ohne dabei die normo- von den hyperprolaktinämischen Fällen abzugrenzen. Er berichtete dabei von einer Erfolgsquote von 67,4% bei Amenorrhoe-Galaktorrhoe Syndromen mit funktionellen Ursachen (n = 86), wobei bei 2,3% dieser Fälle lediglich ein Wiederauftreten der Menses, aber keine Ovulation zu verzeichnen war. Graviditäten gab es bei 20,9%. War das Amenorrhoe-Galaktorrhoe Syndrom auf organische Ursachen zurückzuführen (n = 17), traten die Menses bei 52,9% wieder auf, während eine Ovulationsinduktion bei 29,4% erzielt werden konnte. Graviditäten gab es bei 11,8%. Die Galaktorrhoe sistierte bei 82,3% der organischen und bei 74,4% der funktionellen Amenorrhoen. Im ganzen also eine Erfolgsbilanz, die sich sehen lassen kann. Andere Autoren sprechen sogar von einer Erfolgsquote von 90% (99) bis 95% (60,75) bei sekundären hyperprolaktinämischen Amenorrhoen.

Die Zyklusrestitution unter der Medikation mit Bromocriptin durchläuft dabei verschiedene Stadien. Anfangs stellen sich i. a. Zyklen mit Corpus luteum Insuffizienz ein. Erst in den folgenden Zyklen entwickelt sich eine normale Corpus luteum Phase (103). Im Gegensatz zu Clomiphen kommt es bei einer Bromocriptintherapie nur höchst selten zu einer Schwangerschaft im ersten Zyklus. Jacobs et al. (55) beobachteten dies nur ein einziges Mal.

Durch das Wiedereinsetzen des Menstruationsgeschehens kommt es zu einer Rückkehr der pulsatilen LH-Fluktuation, ohne daß eine direkte Wirkung des Medikaments auf die Gonadotropine besteht (8, 130). Bei einer kurzfristigen Studie stellten Strauch et al. (125, 127, 128) einen Rückgang des Prolaktinspiegels aber keine Veränderungen bei LH, FSH und E_2 fest. Erst mit dem Wiedereinsetzen der Menses kam es zu einem präovulatorischen E_2-Anstieg, einem LH-Gipfel und im folgenden zu einem Progesteronanstieg.

Auch Rolland et al. (108) gehen von einer indirekten Restauration der Gonadenfunktion durch Bromocriptin aus.

Wenn auch keine direkte Beeinflussung der Gonadotropine besteht, erhöhen sich doch laut Rjosk (103) und Rjosk et al. (102) vorher erniedrigte Basisspiegel von LH und FSH, und die hypophysäre Stimulierbarkeit auf LRH bessert sich. Dickey et al. (25) fanden zwar auch eine Normalisierung von LH aber keinen Anstieg bei FSH. Dagegen fanden sie eine Erhöhung der E_2-Spiegel. Diese erhöhten E_2-Konzentrationen sind seiner Meinung nach möglicherweise auf einen direkten Effekt des Bromocriptin auf das Ovar zurückzuführen. Der verbesserten Östrogensituation schreibt er auch die durch Bromocriptin erzielten Erfolge bei normoprolaktinämischen Erkrankungen zu.

Seki und Seki (118) stellten sehr wohl eine Normalisierung der FSH-Konzentrationen fest, während bei ihnen das LH unverändert blieb. Diese unterschiedlichen Resultate sind sicher durch verschiedene endokrinologische Ausgangssituationen beim jeweiligen Patientengut zu erklären.

Nach Yarkoni et al. (145) wird indirekt durch die Unterdrückung der Hyperprolaktinämie die Aktivität der endogenen Gonadotropine auf die Gonaden wiederhergestellt.

Es läßt sich also festhalten, daß das Bromocriptin andere Sexualhormone nicht direkt zu beeinflussen scheint. Ihre Normalisierung scheint eine Folge der wiederhergestellten Zyklen zu sein.

Als effektivsten Dosisbereich für CB 154 nennt Schulz (117) eine Tagesdosis von 2 x 2,5 mg, die bei Therapieversagern auf 3 x 2,5 mg oder 4 x 2,5 mg/Tag gesteigert werden kann. Besser et al. (8) schlagen für hyperprolaktinämische Syndrome eine Dosis von 3 x 2,5 mg/Tag vor, während auch Pepperell et al. (93) eine Dosis von 2 x 2,5 mg Bromocriptin am Tag als ausreichend betrachten.

Leyendecker et al. (75) stellten fest, daß bei tumorbedingter Amenorrhoe-Galaktorrhoe eine Dosis von mehr als 5 mg/Tag notwendig ist, um einen Erfolg zu erzielen. Um nur den Prolaktinspiegel zu senken, reicht bereits eine Tagesdosis von 2,5 mg (75).

Obgleich Schulz (117) für eine Erhöhung bis auf 4 x 2,5 mg/Tag bei mangelndem Therapieerfolg plädiert, weist er gleichzeitig darauf hin, daß dann mit einer erheblichen Zunahme der Nebenwirkungen zu rechnen sei. Die Nebenwirkungen treten fast ausschließlich in den ersten Einnahmetagen auf und verschwinden meist im weiteren Verlauf der Therapie. Schulz, wie auch Besser et al. (8) und Leyendecker et al. (75) nennen Schwindel, passageren Blutdruckabfall mit Kollapsneigung, Übelkeit

und gelegentliches Erbrechen. Gibbens (40) berichtet neben diesen frühen Nebenwirkungen über ein späteres Auftreten von Verstopfung, nasalen Beschwerden, Beinkrämpfen, Herzarhythmien und Halluzinationen. Er machte die Beobachtung, daß die Nebenwirkungen umso geringer waren, je höher das anfängliche Serumprolaktin war.

Um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, empfehlen Thorner et al. (130) und Besser et al. (8) eine niedrige Anfangsdosis von evtl. nur 1,25 mg/Tag.

Eine Teratogenität von CB 154 konnte nicht beobachtet werden, auch wenn die Medikation bis in die ersten Schwangerschaftswochen andauerte (14, 75, 99, 103, 108).

Gegenüber einer Behandlung mit Gonadotropinen hat CB 154 den Vorteil, daß eine ovarielle Hyperstimulation nicht auftreten kann (108) und Mehrlingsgeburten nicht beobachtet wurden (8). Die bei Gonadotropintherapie notwendige tägliche Blutentnahme kann entfallen (8, 108, 130).

Eine Prognose über den Erfolg einer Bromocriptin-Behandlung kann aufgrund eines LRH-Tests vor Therapiebeginn abgegeben werden. Geringe oder fehlende Stimulierbarkeit der Hypophyse versprechen nur geringen Erfolg (55).

Obgleich Bromocriptin sich als sehr erfolgreich bei der Behandlung anovulatorischer Syndrome erwiesen hat, und i.a. bereits innerhalb von 4 Wochen ein erstes Ansprechen auf die Therapie erfolgt (75, 114), vermag die Substanz doch keine endgültige Heilung zu bringen. Nach Absetzen von Bromocriptin treten Rezidive bei allen Formen der Amenorrhoe auf, ebenso wie bei der Galaktorrhoe oder der Corpus luteum Insuffizienz (14, 21, 66, 75, 76, 99, 103, 121). Dabei können nach einer Geburt, bei der die Gravidität durch CB 154 erzielt wurde, durchaus noch gewisse Zeit reguläre Menses wieder aufteten,

bevor es dann erneut zu Amenorrhoe und Galaktorrhoe kommt (30).

3. Ovulationsauslösung mit Bromocriptin

3.1. Patientengut

In einem Zeitraum von etwa drei Jahren wurde bei 79 Patientinnen im Alter von 16 bis 45 Jahren die Möglichkeit der Ovulationsauslösung mit Bromocriptin erprobt. Es handelte sich dabei um Fälle von sekundärer Amenorrhoe verschiedener Genese mit und ohne Galaktorrhoe und um Fälle von primärer Amenorrhoe. Die Zahl der amenorrhöischen Patientinnen betrug insgesamt n = 57. Bei den 22 weiteren Patientinnen lag eine Zyklusstörung wie Corpus luteum Insuffizienz, Oligomenorrhoe oder Anovulation bei bestehender Menses vor.

Die Diagnose Corpus luteum Insuffizienz wurde immer dann gestellt, wenn die Basaltemperaturkurve einen Temperaturanstieg von weniger als 12 Tagen aufwies.

Auf Seiten der Patientinnen bestand entweder lediglich der Wunsch nach einer Zyklusregulierung oder nach einer Konzeption.

Nach Diagnose aufgeschlüsselt ergibt sich das in Tabelle 1 dargestellte Bild des Patientengutes. (siehe S. 18).

Tabelle 1: Patientengut - nach Diagnose aufgeschlüsselt

Diagnose	Patientenzahl	Kinderwunsch
sek. Amenorrhoe/Galakt.		
a) idiopathisch	10	8
b) post pill	10	7
c) Sella-Tumor	4	3
sek. Amen. ohne Galakt.		
a) idiopathisch	1	1
b) post pill	6	1
c) anorekt. Reaktion	9	0
Primäre Amenorrhoe	14	2
CLI, Oligomenorrhoe,		
Anovulation mit Galakt.	11	10
CLI, Oligomenorrhoe,		
Anovul. ohne Galakt.	7	6
Stein-Leventhal-Syndrom	7	5

3.2. Material und Methoden

Vor Therapiebeginn stand jeweils eine eingehende Untersuchung mit sorgfältiger Anamnese und Überprüfung des Cervixsekretes auf einen Östrogeneffekt.

Im Bedarfsfalle wurde eine Sella-Zielaufnahme und/oder eine Mammographie angefertigt. Außerdem unterzogen sich die Patientinnen

a) einem Gestagentest
b) einem Clomiphentest
c) einem LRH-Test

Der LRH-Test wurde jedoch nur bei den amenorrhöischen Frauen durchgeführt, und zwar in folgender Weise: Eine Dosis von 25µg von synthetischem LRH wurde intravenös gegeben, nachdem jeweils 10 Minuten, 5 Minuten und unmittelbar vorher venöses Blut entnommen worden war, um die basalen LH-, FSH- und Prolaktinkonzentrationen zu bestimmen. Erneute Blutentnahmen erfolgten nach 25 und 45 Minuten nach der Injektion. Die Beurteilung erfolgte nach dem HPGI, wie er von Keller et al. (63) angegeben wurde.

Bei 61 Patientinnen wurde neben diesen Tests auch die Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn bestimmt.

Die Versuchsdauer betrug i.a. 12 Wochen. Bestand Kinderwunsch oder war der Therapieerfolg nicht zufriedenstellend, wurde die Behandlung über die Dauer von 12 Wochen hinaus fortgeführt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wurde, wurde das Medikament abgesetzt.

Die Dosierung begann mit 2 x 2,5 mg/Tag in den ersten vier Wochen und steigerte sich in der 5. - 8. Woche auf 3 x 2,5 mg/Tag und in der 9. - 12. Woche auf 4 x 2,5 mg/Tag. Eine Dosissteigerung wurde jedoch nur dann vorgenommen, wenn mit der bereits angewandten Dosis kein oder nur ein unzureichender Effekt erzielt wurde.

Vor Therapiebeginn und im Laufe der Behandlung wurden auch in 4-wöchigen Intervallen die Plasmahormonkonzentrationen von Progesteron, Östradiol, Prolaktin, LH und FSH bestimmt.

Dabei wurden die Gonadotropine und Prolaktin mit der Doppelantikörpermethode gemessen (nach Joel et al. (58)). Plasmaprogesteron und Plasmaöstradiol wurden mit Hilfe spezifischer Antiseren bestimmt (nach Friedrich et al.(38)

Neben der hormonellen Überwachung stand auf klinischer Seite die Führung der Basaltemperaturkurve und die Überprüfung des Cervixsekretes, die im Abstand von vier Wochen vorgenommen wurde.

Auftretende Nebenwirkungen wurden ebenfalls in 4-wöchigem Abstand kontrolliert.

3.3. Ergebnis der Untersuchungen vor Therapiebeginn

3.3.1. Die gynäkologische Untersuchung

Die gynäkologische Untersuchung ergab bei sieben Frauen das Vorliegen eines Stein-Leventhal-Syndroms, das eine unterschiedliche klinische Symptomatik auslöste, die von sekundärer Amenorrhoe mit Galaktorrhoe bis zu Anovulation bei bestehenden Menses reichte.

Das Ergebnis der Anamnese über Dauer der Erkrankung, Menarche und Zyklusgeschehen vor der Erkrankung ist in Tabelle 2 aufgeführt (siehe Seite 21).

Die Tabelle zeigt, daß Patientinnen mit gleicher Diagnose auch anamnestisch ähnliche Werte aufweisen hinsichtlich des Durchschnittsalters, der durchschnittlichen Krankheitsdauer und der durchschnittlichen Bestandsdauer eines Zyklus vor Auftreten der Amenorrhoe. Bei der Corpus luteum Insuffizienz war keine Aussage über die Dauer der Erkrankung möglich, da diese Diagnose erst im Zusammenhang der Voruntersuchung für die Bromocriptintherapie gestellt wurde.

Es bestanden folgende Unterschiede: am ältesten waren die Patientinnen mit Ahumada - del Castillo- und Forbes-Albright-Syndrom. Bei ihnen bestand auch die Amenorrhoe am längsten (durchschnittlich 6,4 bzw. 5,8 Jahre). Trotz der langen Krankheitsdauer war vor der Erkrankung über

Tab. 2: Ergebnis der Anamnese

Patientin	Alter bei Therapie-beginn	Menarche mit ...Jahren	Zykluslänge in Tagen
A.-G.			
Nr. 1	35 J.	15-16	35
Nr. 2	31 J.	12	-
Nr. 3	32 1/2 J.	14	28
Nr. 4	33 1/2 J.	13	28
Nr. 5	25 J.	12	28
Nr. 6	45 1/2 J.	14	28
Nr. 7	37 J.	15	28
Nr. 8	34 J.	14	28
Nr. 9	29 J.	15	28
Nr. 10	37 J.	13	28-42
p.p.A.-G.			
Nr. 11	27 J.	13 1/2	23
Nr. 12	30 J.	14	180-365
Nr. 13	25 J.	10-11	28-30
Nr. 14	27 J.	13-14	28
Nr. 15	21 1/2 J.	13	28-210
Nr. 16	32 J.	14	26-28
Nr. 17	26 J.	15	28-32
Nr. 18	24 J.	13	28
Nr. 19	26 J.	13	25-30
Nr. 79	23 J.	11-12	42-56
S.T.			
Nr. 20	30 J.	13	28
Nr. 21	39 J.	13 1/2	28
Nr. 22	33 1/2 J.	15	26
Nr. 23	27	13	28
A.o.G.			
Nr. 24	24 1/2 J.	13	28
Nr. 25	20 1/2 J.	12	28-30
Nr. 26	29 1/2	11	28
Nr. 27	34 1/2 J.	13	28
Nr. 28	23 J.	12	28-30
Nr. 29	22 J.	13	28
Nr. 30	25 1/2 J.	15	mehrere Monate

Tab. 2

Zyklusart	Blutungsdauer in Tagen	Dauer der Erkrankung in Jahren	Bestandsdauer eines Zyklus in Jahren
regelmäßig	5	13	7
-	-	6	13
regelmäßig	1-2	2	16 1/2
regelmäßig	4	10	10 1/2
regelmäßig	5	1	10
regelmäßig	4	7	24 1/2
regelmäßig	4	1 1/2	20
regelmäßig	3	10	10
regelmäßig	3-4	12	2
unregelm.	3-4	1 1/2	23
regelmäßig	6	1 1/2	12
unregelm.	4-5	1 1/2	14 1/2
regelmäßig	2	2	11 1/2
regelmäßig	5	1	12 1/2
unregelm.	3-8	1	6 1/2
regelmäßig	4-5	1/2	17 1/2
regelmäßig	5	1 1/2	9 1/2
regelmäßig	4	1 1/2	9 1/2
-	-	8	9 1/2
unregelm.	7	1/4	15
regelmäßig	10	5 1/2	11 1/2
regelmäßig	4-5	9	16 1/2
regelmäßig	5-6	7	11 1/2
regelmäßig	5	2	12
nur anfangs regelmäßig	4	10	1 1/2
regelmäßig	5	1 1/2	7
regelmäßig	6	1	17 1/2
regelmäßig	6	5	16 1/2
regelmäßig	4-5	1/2	10 1/2
regelmäßig	5	3	6
unregelm.	4	6	4 1/2

Fortsetzung Tab. 2

Patientin	Alter bei Therapie-beginn	Menarche mit ... Jahren	Zykluslänge in Tagen
Anorexie			
Nr. 31	23 J.	15	28
Nr. 32	20 1/2 J.	14	14-42
Nr. 33	20 1/2 J.	12	28
Nr. 34	17 1/2 J.	14	28
Nr. 35	20 1/2 J.	15	28
Nr. 36	19 J.	13-14	56
Nr. 37	21 J.	15 1/2	28-35
Nr. 38	22 1/2 J.	13-14	35-42
Nr. 39	16 J.	13	28
CLI-G.			
Nr. 54	27 J.	13-14	28
Nr. 55	28 J.	12	22-42
Nr. 56	28 1/2 J.	12-13	28-33
Nr. 57	20 1/2 J.	15	35-42
Nr. 58	25 J.	11	28
Nr. 59	25 J.	14	30
Nr. 60	35 J.	13	56-84
Nr. 61	36 J.	12	21-35
Nr. 62	30 1/2 J.	-	28
Nr. 63	33 J.	16	30-33
Nr. 64	28 1/2 J.	-	-
CLIo.G.			
Nr. 65	25 J.	12	28-30
Nr. 66	32 1/2 J.	14	25-42
Nr. 67	25 J.	12	28-30
Nr. 68	25 1/2 J.	17	28-30
Nr. 69	29 J.	13-14	28
Nr. 70	32 J.	13-14	28
Nr. 71	34 J.	17	28
St.-L.			
Nr. 72	31 J.	13-14	28-42
Nr. 73	25 1/2 J.	15	-
Nr. 74	20 1/2 J.	15	-
Nr. 75	25 1/2 J.	13	90-210
Nr. 76	18 J.	11-12	60-90
Nr. 77	32 J.	13	35-180
Nr. 78	36 1/2 J.	16	35

Fortsetzung Tab. 2

Zyklusart	Blutungsdauer in Tagen	Dauer der Erkrankung in Jahren	Bestandsdauer eines Zyklus in Jahren
regelmäßig	4-5	4	4
unregelm.	-	2	4 1/2
regelmäßig	4-5	6	2 1/2
regelmäßig	4-5	2	1 1/2
regelmäßig	3-4	3	2 1/2
unregelm.	7	1 1/2	4
regelmäßig	5	5	1/2
unregelm.	7	2	7
unregelm.	5	2	1
regelmäßig	8	-	-
unregelm.	-	-	-
regelmäßig	4	-	-
unregelm.	5-6	-	-
regelmäßig	4-5	-	-
regelmäßig	5	-	-
unregelm.	4-5	-	-
unregelm.	2-8	-	-
regelmäßig	4-6	-	-
regelmäßig	4-5	-	-
-	-	-	-
regelmäßig	5	-	-
unregelm.	4	-	-
regelmäßig	5	-	-
regelmäßig	5	-	-
regelmäßig	5	-	-
regelmäßig	5	-	-
regelmäßig	5	-	-
unregelm.	4-5	9	8 1/2
unregelm.	3	-	-
unregelm.	9-12	1	4 1/2
unregelm.	4-5	1 1/2	11
unregelm.	5	2	4 1/2
unregelm.	7-8	-	-
unregelm.	-	-	-

viele Jahre hinweg ein Zyklus vorhanden, der nur bei einer dieser Patientinnen unregelmäßig war.

Vergleichbar in der Altersstruktur waren die Patientinnen mit Corpus luteum Insuffizienz mit und ohne Galaktorrhoe. Hier zeigte jedoch die Gruppe, bei der zusätzlich eine Galaktorrhoe bestand, bereits vonvornherein eine recht hohe Anzahl unregelmäßiger Zyklen, nämlich 4 von 10.

Die Patientinnen mit post pill Amenorrhoe mit und ohne Galaktorrhoe hatten ungefähr das gleiche Alter, waren aber durchschnittlich insgesamt 5 Jahre jünger als die oben genannten amenorrhöischen Patientinnen. Auch die durchschnittliche Dauer der Erkrankung war auffallend kürzer, nämlich $3,9 \pm 3,4$ und $2,5 \pm 2,2$ Jahre gegenüber $6,4 \pm 4,6$ und $5,8 \pm 2,9$ Jahren. Am kürzesten war sie bei Patientinnen mit zusätzlicher Galaktorrhoe. Hinsichtlich der Charakteristik des Zyklusgeschehens vor Eintreten der Erkrankung und hinsichtlich der Bestandsdauer eines i.a. regelmäßigen Zyklusgeschehens ergaben sich keine Differenzen.

Patientinnen, bei denen die Amenorrhoe Symptom eines Stein-Leventhal-Syndroms war, glichen in der Altersstruktur, der Erkrankungsdauer und der Bestandsdauer eines Zyklusgeschehens den post pill Amenorrhoen, nur lag hier in allen Fällen vor Auftreten der Amenorrhoe ein vonvornherein unregelmäßiges Zyklusgeschehen vor.

Patientinnen, bei denen eine anorektische Reaktion als Ursache der Amenorrhoe erkannt wurde, hatten ein erheblich niedrigeres Durchschnittsalter als alle übrigen, und bei ihnen bestand ein Zyklus im Durchschnitt nur über $3,1 \pm 2,0$ Jahre, während er bei den anderen Amenorrhoeformen doch über $11 \pm 2,6$ Jahre bestand. Überdies waren die Zyklen während der kurzen Zeit ihres Bestehens auch noch häufig unregelmäßig (5 von 9). Die Gruppe der sekundären Amenorrhoen aufgrund einer anorektischen

Reaktion unterschied sich anamnestisch mithin in wesentlichen Punkten von allen anderen Amenorrhoeformen. Keine Abweichung ergab sich allerdings hinsichtlich Menarche und Blutungsdauer. In diesen Punkten lagen bei allen Diagnosen ähnliche Werte vor.

3.3.2. Galaktorrhoe vor Therapiebeginn

Bei 35 Frauen bestand neben der Zyklusstörung zusätzlich eine Galaktorrhoe in unterschiedlich starker Ausprägung. In 2/3 der Fälle (22 Frauen) trat die Galaktorrhoe spontan auf. Beim restlichen Drittel (13 Frauen) bestand nur bei Druck eine Sekretabsonderung. Dabei ließ sich kein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Galaktorrhoe und Grad der Hyperprolaktinämie feststellen. Bei den 13 Fällen, bei denen eine Sekretion nur auf Druck auftrat, hatten 10 eine über der Norm liegende hPRL-Konzentration, bei den anderen 22 Fällen waren es 17. Keine Unterschiede in der Stärke der Mammasekretion gab es auch zwischen den einzelnen Diagnosegruppen.

3.3.3. Cervixsekretuntersuchung vor Therapiebeginn

Die Bestimmung der Spinnbarkeit des Cervixsekretes wurde bei 59 Frauen vor Beginn der Behandlung mit Bromocriptin durchgeführt. Das Ergebnis zeigt Tabelle 3. (Siehe S. 27).

Ein Farnkrauttest fand in 47 Fällen statt; dessen Ergebnis ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

(Siehe S. 27).

Tab. 3: Spinnbarkeit des Cervixsekretes vor Therapiebeginn

Diagnose	Patientinnenzahl	keine Spinnbarkeit	Spinnbarkeit bis 8 cm	Spinnbarkeit über 8 cm
A.-G.	3	-	3	-
p.p.A.-G.	5	3	2	-
A.o.G.	7	6	1	-
Anorexie	9	8	1	-
Prim. A.	14	10	4	-
CLI o.G.	5	5	-	-
CLI - G.	9	4	5	-
St.-L.	7	1	6	-
Gesamt	59	37	22	0

Tab. 4: Resultat des Farnkrauttests vor Therapiebeginn

Diagnose	Patientinnenzahl	Farnkrautphänomen		
		positiv	negativ	fraglich
A.-G.	1	-	1	-
p.p.A.-G.	3	-	3	-
A.o.G.	6	-	5	1
S.-T.	1	-	1	-
Anorexie	9	1	8	-
Prim.A.	12	1	10	1
CLI - G.	5	3	2	-
CLI o.G.	5	-	5	-
St.-L.	5	2	3	-
Gesamt	47	7	38	2

Die Cervixsekretuntersuchung ergab nicht ein einziges Mal einen Hinweis auf eine bestehende Ovulation (Kriterium: Cervixsekret mehr als 8 cm spinnbar und Farnkrauttest positiv (67)).

Eine besondere Beachtung verdienen dabei die Werte der beiden Gruppen mit Corpus luteum Insuffizienz, die sich auffallend voneinander unterscheiden. Während in der Gruppe mit zusätzlicher Galaktorrhoe nur eine Patientin keine dem Zyklustag entsprechenden Testergebnisse brachte, waren es in der Gruppe mit Corpus luteum Insuffizienz ohne Galaktorrhoe vier von fünf Patientinnen.

Bei den amenorrhöischen Frauen war nur bei einer einzigen ein Östrogeneffekt sichtbar (Farnkraut positiv, Spinnbarkeit 3-4 cm).

3.3.4. Radiologische Untersuchungen vor Therapiebeginn

Röntgenologische Kontrollen der Sella Turcica wurden bei 56 Frauen durchgeführt, von denen 5 keine Amenorrhoe hatten. Drei Sella-Aufnahmen zeigten ein bestehendes Hypophysenadenom; in zwei Fällen ergab sich ein Verdacht auf ein Mikroadenom. Bei vier dieser Patientinnen bestand gleichzeitig eine Galaktorrhoe. In zwei anderen Fällen ergab die röntgenologische Kontrolle zwar eine Veränderung im Bereich der Sella Turcica, die aber aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von pathologischer Bedeutung war.

Mammographien wurden bei 26 Frauen angefertigt, und zwar immer dann, wenn der Palpationsbefund den Verdacht auf ein pathologisches Geschehen nahelegte. Bei keiner Patientin ergab sich dabei eine Veränderung mit Malignitätsanzeichen. Bei zwei Patientinnen zeigten die Aufnahmen Verschattungen, die auf eine Zyste oder ein Adenom deuteten. Zweimal lautete die Diagnose: Gewebsinvolution ohne Malignitätsverdacht, fünfmal wurde eine

Mastopathie diagnostiziert und in einem letzten Fall wurden Mikrokalzifikationen entdeckt. Bei allen Frauen mit röntgenologisch nachgewiesenen Veränderungen des Mammagewebes bestand gleichzeitig eine Galaktorrhoe.

3.3.5. Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn vor Therapie

Vor Beginn der Behandlung wurden ebenfalls die 17-Ketosteroide im Harn bestimmt, und zwar im wesentlichen nur bei Patientinnen mit Amenorrhoe. Das Ergebnis zeigt Tabelle 5.

Tab. 5: Ausscheidung der 17-Ketosteroide

Diagnose	Ausscheidung der 17-Ketosteroide in 24 Stden.		
	6 mg	6 - 12 mg	12 mg
A.-G.	-	2	7
p.p.A.-G.	2	3	3
S.-T.	-	2	2
A.o.G.	1	4	2
Anorexie	1	5	2
Prim. A.	2	7	4
CLI-G.	-	2	2
CLI o.G.	-	-	1
St.-L.	-	3	4
Gesamt	6	28	27

Werte von 6 - 12 mg im 24-Stunden-Harn gelten dabei als normal.

Die Tabelle zeigt, daß die Werte in gleich großer Anzahl im Normbereich und über der Norm liegen. Nur in 6 Fällen ergab sich eine erniedrigte Ausscheidung der 17-Ketosteroide. Ein Bezug zwischen ihrer Ausscheidung und der gestellten Diagnose ergibt sich nicht. Zwar scheint bei der idiopathischen sekundären Amenorrhoe mit Galaktorrhoe eine erhöhte Ausscheidung zu überwiegen, doch mag hier die geringe Zahl der Fälle einen Zusammenhang vortäuschen, der in Wirklichkeit nicht gegeben ist.

3.3.6. Gestagen- und Clomiphen-Test

Vor der Behandlung mit Bromocriptin unterzogen sich 57 Patientinnen einem Gestagen- und 56 Patientinnen einem Clomiphen-Test.

Als uneingeschränkt positive Testantwort galt das Auftreten einer Blutung mit Ovulation und einer mindestens 12 Tage bestehenden Corpus luteum - Phase. Zur Beurteilung wurden die Basaltemperaturkurven herangezogen. Keine Blutung nach Gabe von Gestagen und Clomiphen bedeutete ein negatives Ergebnis. Anovulatorische Blutungen oder ein weniger als 12 Tage bestehendes Corpus luteum bedeuteten eine eingeschränkte Reaktion.

Bei Patientinnen, die bereits über längere Zeit mit Ovulationsauslösern behandelt worden waren, wurden keine Tests durchgeführt. Die Ergebnisse der beiden Tests finden sich in Tabelle 6a + b (siehe S. 31 ff).

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, daß der Clomiphen-Test überwiegend negativ ausfiel. Eine Abhängigkeit von der Diagnose ergab sich nicht.

Im Gestagentest sind die Testantworten insgesamt positiver. Ein negatives Testergebnis trat nur in 13 von 57 Fällen auf, während beim Clomiphen 42 von 56 Tests negativ waren.

Tab. 6a: Ergebnis des Gestagentests

Patientin	Gestagentest		
	Ergebnis	Auftreten der Blutung nach Einnahmebeginn	Dauer der Blutung
A.-G.			
Nr. 1	negativ	-	-
Nr. 3	positiv	13 Tage	4 Tage
Nr. 5	positiv	14 "	4 "
Nr. 6	positiv	19 "	4 "
Nr. 7	positiv	13 "	2 "
Nr. 8	positiv	15 "	2 "
Nr. 9	positiv	13 "	4 "
Nr. 10	negativ	-	-
p.p.A.-G.			
Nr. 11	positiv	14 Tage	6 Tage
Nr. 12	positiv	18 "	9 "
Nr. 13	negativ	-	-
Nr. 15	positiv	19 "	6 "
Nr. 16	negativ	-	-
Nr. 17	negativ	-	-
Nr. 19	positiv	11 "	3 "
Nr. 79	positiv	17 "	6 "
S.-T.			
Nr. 22	negativ	-	-
Nr. 23	positiv	17 Tage	4 Tage
A.o.G.			
Nr. 24	positiv	10 Tage	6 Tage
Nr. 25	positiv	14 "	2 "
Nr. 26	positiv	17 "	3 "
Nr. 27	negativ	-	-
Nr. 28	positiv	13 "	3 "
Nr. 29	positiv	14 "	4 "
Nr. 30	negativ	-	-
Anorexie			
Nr. 31	negativ	-	-
Nr. 32	positiv	18 Tage	5 Tage
Nr. 33	negativ	-	-
Nr. 34	positiv	14 "	4 "
Nr. 35	positiv	14 "	5 "

Fortsetzung Tab. 6a

Patientin	Gestagentest		
	Ergebnis	Auftreten der Blutung nach Einnahmebeginn	Dauer der Blutung
Nr. 36	positiv	13 Tage	6 Tage
Nr. 37	positiv	14 "	4 "
Nr. 38	positiv	14 "	2 "
Nr. 39	positiv	12 "	5 "
Prim.A.			
Nr. 40	positiv	14 "	5 "
Nr. 41	negativ	-	-
Nr. 42	positiv	15 "	5 "
Nr. 43	positiv	15 "	4 "
Nr. 44	positiv	15 "	-
Nr. 45	positiv	1 "	1 "
Nr. 46	positiv	14 "	12 "
Nr. 47	positiv	13 "	5 "
Nr. 48	positiv	12 "	4 "
Nr. 49	positiv	14 "	4 "
Nr. 50	positiv	keine Angabe	keine Angabe
Nr. 51	negativ	-	-
Nr. 52	positiv	18 "	5 "
Nr. 53	negativ	-	-
CLI			
Nr. 56	positiv	14 "	4 "
Nr. 57	positiv	16 "	1 "
Nr. 70+	positiv	12 "	4 "
St.-L.			
Nr. 72	positiv	18 "	4 "
Nr. 73	positiv	15 "	-
Nr. 74	positiv	15 "	4 "
Nr. 75	positiv	13 "	4 "
Nr. 76	positiv	17 "	6 "
Nr. 77	positiv	keine Angabe	keine Angabe

+ Nr. 70 ohne zusätzliche Galaktorrhoe

Tab. 6b: Ergebnis des Clomiphentests

Patientin	Clomiphentest		
	Ergebnis	Auftreten der Blutung nach Einnahmebeginn	Dauer der Blutung
A.-G.			
Nr. 1	negativ	-	-
Nr. 3	negativ	-	-
Nr. 5	negativ	-	-
Nr. 6	Anovulation	19 Tage	3 Tage
Nr. 7	negativ	-	-
Nr. 8	negativ	-	-
Nr. 9	negativ	-	-
Nr. 10	negativ	-	--
p.p.A.-G.			
Nr. 11	negativ	-	-
Nr. 12	Anovulation	36 Tage	4 Tage
Nr. 13	negativ	-	-
Nr. 15	positiv	30 Tage	4 Tage
Nr. 17	negativ	-	-
Nr. 18	Anovulation	keine Angabe	keine Angabe
Nr. 19	Anovulation	10 Tage	-
S.-T.			
Nr. 22	negativ	-	-
Nr. 23	Anovulation	18 Tage	--
A.o.G.			
Nr. 24	negativ	-	-
Nr. 25	negativ	-	-
Nr. 26	negativ	-	-
Nr. 27	negativ	-	-
Nr. 28	negativ	-	-
Nr. 29	negativ	-	-
Nr. 30	negativ	-	-
Anorexie			
Nr. 31	negativ	-	-
Nr. 32	negativ	-	-
Nr. 33	negativ	-	-
Nr. 34	negativ	-	-
Nr. 35	negativ	-	-
Nr. 36	negativ	-	-

Fortsetzung Tab. 6b

Patientin	Clomiphentest		
	Ergebnis	Auftreten der Blutung nach Einnahmebeginn	Dauer der Blutung
Nr. 37	negativ	-	-
Nr. 38	negativ	-	-
Nr. 39	negativ	-	-
Prim.A.			
Nr. 40	negativ	-	-
Nr. 41	negativ	-	-
Nr. 42	negativ	-	-
Nr. 43	negativ	-	-
Nr. 44	negativ	-	-
Nr. 45	negativ	-	-
Nr. 46	negativ	-	-
Nr. 47	Anovulation	keine Angabe	keine Angabe
Nr. 48	negativ	-	-
Nr. 49	CLI	23 Tage	5 Tage
Nr. 50	negativ	-	-
Nr. 51	negativ	-	-
Nr. 52	negativ	-	-
Nr. 53	negativ	-	-
CLI			
Nr. 57	Anovulation	30 Tage	5 Tage
Nr. 64	positiv	25 "	4 "
Nr. 70+	positiv	26 "	4 "
St.-L.			
Nr. 72	negativ	-	-
Nr. 73	Anovulation	keine Angabe	keine Angabe
Nr. 74	negativ	-	-
Nr. 75	negativ	-	-
Nr. 76	CLI	29 Tage	7 Tage
Nr. 77	Anovulation	keine Angabe	keine Angabe

+Nr. 70 ohne zusätzliche Galaktorrhoe

3.3.7. Der LRH - Test

In letzter Zeit wurden Anstrengungen unternommen, die Ergebnisse des Stimulanztestes der Hypophyse durch synthetisches LRH zu standardisieren, um durch die Bestimmung des HPGI vorhersagen zu können, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine eingeleitete endokrinologische Therapie zum Ziele führen wird. Es erschien daher sinnvoll, auch vor der Behandlung mit Bromocriptin einen solchen Test durchzuführen. Dies geschah bei den amenorrhöischen Patientinnen.

Die durchgeführten Tests brachten das in Tabelle 7 aufgezeigte Resultat. Die Einteilung leitet sich aus den von Keller et al. (63) präsentierten Überlegungen zum HPGI ab.

Tab. 7: Ergebnis des LRH-Tests

Diagnose	BIII/BII			BI		
	Stimulation			Stimulation		
	normal	eingeschränkt	fehlend	normal	eingeschränkt	fehlend
	R_2	R_1	R_0	R_2	R_1	R_0
A.-G.	4	1	1	1	1	1
p.p.A.-G.	6	1	0	-	0	1
S. - T.	1	1	1	-	0	1
A.o.G.	1	1	0	1	2	2
Anorexie	3	1	2	1	2	-
Prim.A.	7	1	1	1	2	3
St.-L.	7	-	0	-	0	0
Gesamt	29	6	5	4	7	8

Nach den Ergebnissen des LRH-Tests dominierten bei den sekundären Amenorrhoen, die mit einer Galaktorrhoe vergesellschaftet waren, eine normogonadotrope Ausgangslage; zudem war die Stimulierbarkeit der Hypophyse meist nicht eingeschränkt. Das Gleiche traf für das Stein-Leventhal-Syndrom zu. Bei den sekundären Amenorrhoen ohne Galaktorrhoe und bei den primären Amenorrhoen stieg die Zahl der Fälle von Hypogonadismus. Das Verhältnis von normogonadotroper zu hypogonadotroper Ausgangslage war hier etwa 50:50.

3.3.8. Serumprolaktinkonzentrationen vor Therapiebeginn

Neben dem dynamischen Test zur Bestimmung der Gonadotropinreserve stand die Bestimmung der basalen Plasmakonzentrationen von Progesteron, E_2, LH, FSH und Prolaktin, die weitere Auskunft über die hormonelle Ausgangslage geben sollten. An erster Stelle stand dabei natürlich die Frage nach der Serumprolaktinkonzentration, die eine Hyperprolaktinämie als Ursache der Erkrankung aufdecken konnte. Dabei stand im allgemeinen nur eine einmalige Messung zur Verfügung. In einigen Fällen aber konnten wiederholte Bestimmungen des Prolaktinspiegels vorgenommen werden. Diese wiederholten Bestimmungen enthüllten, wie fraglich die Diagnose Hyperprolaktinämie aufgrund einer einmaligen Messung des hPRL ist, bzw. wie oft eine sogenannte "Normoprolaktinämie" sich bei mehrmaliger Überprüfung eben doch als eine Hyperprolaktinämie erweist. Dies ist umso eher zu vermuten, wenn die Blutabnahme für die Prolaktinmessung am Vormittag liegt, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Prolaktinspiegel den tiefsten Punkt des Tag/Nacht-Rhythmusses erreicht hat.

Bei der Einteilung der Patientinnen in hyper- und normoprolaktinämische lagen folgende Kriterien zugrunde:
hPRL bis 15 ng/ml = normoprolaktinämisch,
hPRL über 25 ng/ml = sicher hyperprolaktinämisch
hPRL 15-25 ng/ml = wahrscheinlich hyperprolaktinämisch.

Eine Grenze nach unten festzulegen, erschien nicht sinnvoll, da eine Hypoprolaktinämie beim Menschen bisher nur pharmakologisch erzeugt werden konnte und auch in diesem Fall keinen Einfluß auf den Zyklus hatte.

Tabelle 8 zeigt die Verteilung von Hyper- und Normoprolaktinämie bei den einzelnen Diagnosen.

Tab. 8: Hyper- und Normoprolaktinämie vor Therapiebeginn

Diagnose	Anzahl	Serumprolaktinkonzentration		
		15 ng/ml	15-25 ng/ml	25 ng/ml
A.-G.	n=10	1	1	8
p.p.A.-G.	n=10	4	1	5
S.-T.	n= 4	-	-	4
A.o.G.	n= 7	5	-	2
Anorexie	n= 9	7	1	1
Prim.A.	n=14	8	2	4
CLI-G.	n=11	6	1	4
CLI o.G.	n= 7	5	1	1
St.-L.	n= 7	4	2	1
Gesamt	n=79	40	9	30

Bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe und zusätzlicher Galaktorrhoe konnte in 19 von 23 Fällen eine Hyperprolaktinämie nachgewiesen werden. Dabei erlaubte in drei Fällen erst eine wiederholte Messung des Prolaktins diese Diagnose.

Amenorrhoen ohne begleitende Galaktorrhoe waren überwiegend normoprolaktinämisch, allerdings wurden auch hier bei 10 von 30 Patientinnen über der Norm liegende Prolaktinspiegel gefunden.

Bei den Corpus luteum Insuffizienzen konnte bei 9 von 18 Frauen eine Hyperprolaktinämie als Ursache der Zyklusstörung nachgewiesen werden, wobei die Serumprolaktinkonzentrationen zum überwiegenden Teil nicht so stark erhöht waren wie bei den amenorrhöischen Patientinnen. Trat zu der Corpus luteum Insuffizienz eine Galaktorrhoe hinzu, lagen die Prolaktinwerte überwiegend über der Norm, trat keine Galaktorrhoe auf, lagen sie überwiegend im Normbereich.

Probandinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom hatten vorwiegend normale Serumprolaktinspiegel.

3.3.9. Die Serumprolaktinkonzentration vor Therapiebeginn im Vergleich zum Ergebnis des LRH-Tests

Ein Vergleich der vor Therapie gemessenen hPRL-Konzentrationen mit dem Ergebnis des LRH-Tests sollte klären, ob ein Zusammenhang zwischen Prolaktin- und Gonadotropinsekretion nachzuweisen war. Tab. 9 zeigt den Vergleich.

Tab. 9: Vergleich der Serumprolaktinkonzentration mit dem Ergebnis des LRH-Tests

	BIII/BII				BI		
	Stimulation				Stimulation		
	R_2	R_1	R_0		R_2	R_1	R_0
Normoprolaktinämisch	15	2	3		2	2	4
Hyperprolaktinämisch							
a) sicher	9	4	2		1	3	4
b) wahrscheinlich	5	-	-		1	2	-
Gesamt	19	6	5		4	7	8

Betrachtet man die Fälle von Hypogonadotropie isoliert, so kann man tatsächlich einen Zusammenhang in dem Sinn unterstellen, daß pathologisch hohe Prolaktinspiegel mit einer verminderten basalen Gonadotropinkonzentration und einer verminderten Gonadotropinreserve einhergehen. Das Bild wandelt sich jedoch, wenn man die Ergebnisse bei normogonadotroper Ausgangslage hinzunimmt. Hier sind Normoprolaktinämie und Hyperprolaktinämie gleich verteilt, so daß sich kein Hinweis auf eine Beeinflussung der Gonadotropin- durch die Prolaktinsekretion ergibt.

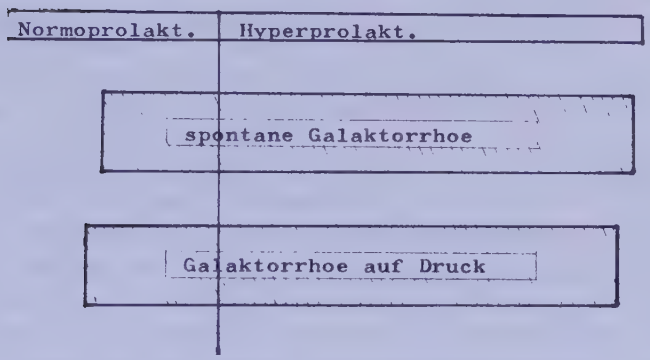
3.3.10. Ausmaß der Galaktorrhoe im Verhältnis zum basalen Prolaktinspiegel

Eine Abhängigkeit der Schwere der Galaktorrhoe vom gemessenen Serumprolaktinspiegel ließ sich nicht feststellen.

Eine spontane Galaktorrhoe bestand in 23 Fällen, bei denen 18-mal erhöhte Prolaktinkonzentrationen auftraten. Gab es nur bei Druck eine Sekretion aus der Mamma, lag auch hier überwiegend Hyperprolaktinämie vor. (9 von 12 Patientinnen)

Abbildung 1 illustriert das Ergebnis. (siehe S. 40).

Abbildung 1: Verhältnis von Galaktorrhoe und Prolaktinspiegel



3.3.11. Bestimmung der Steroidhormone Progesteron und Östradiol und der Gonadotropine LH und FSH vor Therapiebeginn

Wenige Tage vor, bzw. am Tag des Beginns der Behandlung wurden die Steroidhormone und die Gonadotropine im Serum der einzelnen Patientinnen bestimmt. Die Ermittlung der Serumkonzentrationen konnte einmal zur Beurteilung des Patientengutes unter endokrinologischen Gesichtspunkten, zum anderen zur Beantwortung der Frage herangezogen werden, ob bei Amenorrhoen verschiedener Ursache auch eine unterschiedliche Höhe der Serumhormonkonzentrationen nachzuweisen war, die gegebenenfalls in einen Zusammenhang mit dem Erfolg der Behandlung gebracht werden konnte. Tab. 10a + b (siehe S. 41) zeigt die durchschnittlichen Hormonkonzentrationen der einzelnen Diagnosegruppen.

Tab. 10a: Durchschnittliche Steroidhormonkonzentrationen in den einzelnen Diagnosegruppen

Diagnose	Anzahl Patienten	Progesteron ng/ml	Anzahl Patienten	Östradiol ng/ml
A.-G.	n=10	0,6±0,8	n=10	0,04±0,03
p.p.A.-G.	n= 7	0,3± 0,2	n= 9	0,1 ±0,1
S.-T.	n= 2	0,4± 0,2	n= 4	0,02±0,02
A.o.G.	n= 6	0,3± 0,1	n= 7	0,04±0,02
Anorexie	n= 8	0,4 ±0,4	n= 9	0,04±0,02
Prim.A.	n=13	0,3±0,1	n=14	0,06±0,1
CLI-G.	n=11	1,9±2,6	n=11	0,2 ±0,2
CLI o.G.	n= 6	4,5±3,3	n= 7	0,2 ±0,2
St.-L.	n= 6	0,5±0,3	n= 6	0,1 ±0,1

Tab.10b: Durchschnittliche Gonadentropinkonzentration in den einzelnen Diagnosegruppen

Diagnose	Anzahl Patienten	LH ng/ml	Anzahl Patienten	FSH ng/ml
A.-G.	n=10	81±81	n= 9	239±120
p.p.A.-G.	n= 8	82±101	n= 9	149±123
S.-T.	n= 4	35± 30	n= 4	151±147
A.o.G.	n= 7	26± 8	n= 7	136±127
Anorexie	n= 9	32± 15	n= 9	142±103
Prim.A.	n=14	61± 64	n=14	145±156
CLI-G.	n=11	72± 54	n=11	192±109
CLI o.G.	n= 7	104±125	n= 7	133±131
St.-L.	n= 7	187±187	n= 7	201±101

Wie der Tab. 10a und 10b entnommen werden kann, lagen die durchschnittlichen Steroidhormonkonzentrationen bei allen Amenorrhoearten dicht beisammen, während bei Frauen mit zwar gestörtem, aber doch bestehendem Zyklus die Progesteron und E_2-Werte signifikant höher waren als bei den amenorrhöischen Frauen. Ein Ergebnis, das nicht überrascht.

Die Progesteronwerte bei den Amenorrhoen lagen bis auf zwei alle unter 1000 pg/ml und waren somit äußerst niedrig.

Östradiol in einer Konzentration, wie sie physiologischerweise in der Postmenopause anzutreffen ist (E_2<20 pg/ml), wurden 13-mal bei amenorrhöischen Frauen gemessen. Östradiolspiegel, wie sie charakteristisch für die frühe Follikelphase sind (20 - 50 pg/ml), fanden sich bei 24 Frauen mit Amenorrhoe und 16 weitere Werte lagen höher als 50 pg/ml. Bei einer primären Amenorrhoe (Nr. 50) fand sich mit 286 pg/ml eine sehr hohe Östradiolkonzentration, die von einem Progesteronwert von unter 1 ng/ml begleitet wurde.

Bei Patientinnen mit Corpus luteum Insuffizienz (n=18) lag bei 9 Patientinnen die Blutentnahme in der Lutealphase. Bei fünf von ihnen entsprachen die gemessenen Progesteronwerte dabei nicht dem Zyklusstand, sondern waren erheblich erniedrigt. Dies kann man als endokrinologische Bestätigung der klinischen Diagnose betrachten. In fünf Fällen ließen sich E_2-Konzentrationen von mehr als 300 pg/ml nachweisen, die auf eine stattgefundene Ovulation hindeuteten.

Keinen Unterschied in den Serumhormonkonzentrationen gab es zwischen den Fällen von Normo- und Hyperprolaktinämie.

3.4. Ergebnisse der Behandlung mit Bromocriptin

3.4.1. Zyklusrestitution und Gravidität unter Bromocriptin

Insgesamt ist das Resultat der Therapie mit Bromocriptin als positiv zu bewerten. So konnte bei 13 Patientinnen eine Schwangerschaft induziert werden; bei 26 Patientinnen kam es zu einer vollen Zyklusrestitution und 7 Frauen reagierten mit dem Auftreten von anovulatorischen Blutungen oder Zyklen mit Corpus luteum Insuffizienz. Fünf weitere hatten nur eine einzige Blutung unter Bromocriptin, wobei in einem Fall eine Ovulation auftrat, der sich eine ausreichend lange Lutealphase anschloß.

Es ließ sich einwandfrei eine Abhängigkeit des Therapieerfolges von der gestellten Diagnose nachweisen, wie es in Tabelle 11 dargestellt ist.

Tab. 11: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Diagnose

Diagnose	Therapieerfolg voll	Therapieerfolg eingeschränkt	Mißerfolg
A.-G.	9	-	1
p.p.A.-G.	7	3	-
S.-T.	3	-	1
A.o.G.	-	1	6
Anorexie	-	1	8
Prim.A.	1	2	11
CLI-G.	10	-	1
CLI o.G.	6	-	1
St.-L.	3	-	4
Gesamt	39	7	33

Als voller Therapieerfolg galt das Auftreten eines biphasischen Zyklus mit einer Lutealphase von mindestens 12 Tage Dauer, bzw. Eintritt einer Gravidität. Ein eingeschränkter Therapieerfolg lag vor bei monophasischem Zyklusablauf bzw. bei einem biphasischen Zyklusablauf, wenn die Basaltemperaturkurve eine Lutealphase von weniger als 12 Tagen auswies. Trat nur eine einzige Blutung auf, so wurde dies ebenso wie das Fortbestehen der Erkrankung als Mißerfolg angesehen.

Am erfolgreichsten war das Medikament bei der Diagnose: Sekundäre Amenorrhoe/Galaktorrhoe, sei sie idiopathisch, pharmazeutisch induziert oder anatomisch, und bei der Corpus luteum Insuffizienz.

Der einzige uneingeschränkte Therapieerfolg bei der Diagnose Primäre Amenorrhoe trat bei einer Patientin auf, bei der zusätzlich der Verdacht auf ein Mikroadenom bestand. Sekundäre Amenorrhoen ohne Galaktorrhoe, seien sie idiopathisch, post pill bedingt oder beruhten sie auf einer anorektischen Reaktion, erwiesen sich einer Therapie mit Bromocriptin als kaum zugänglich. Wenn eine Reaktion auftrat, bestand sie in anovulatorischen Blutungen.

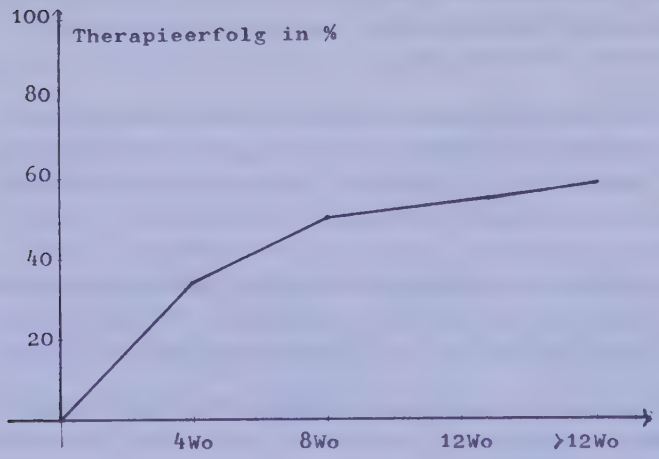
Auch bei den beiden eingeschränkten Therapieerfolgen bei Primärer Amenorrhoe konnten nur anovulatorische Blutungen ausgelöst werden.

Stellt man den Therapieerfolg in einen Zusammenhang mit der Behandlungsdauer, ergibt sich folgendes Bild:

Therapieerfolg nach 4 Wochen bei n = 28, ≙ 35,4 %
Therapieerfolg nach 8 Wochen bei n = 39, ≙ 49,4 %
Therapieerfolg nach 12 Wochen bei n = 43, ≙ 54,4 %
Therapieerfolg nach längerer Therapie bei n = 46, ≙ 58,2 %

Ein positives Behandlungsergebnis tritt also größtenteils bereits nach einer 4-wöchigen Behandlungszeit auf. Bei Fortsetzung der Therapie läßt sich die Erfolgsbilanz zwar insgesamt steigern, jedoch flacht die Erfolgskurve ab. Nach mehr als 3-monatiger Behandlung ergibt sich nur noch ein äußerst geringer Zuwachs, wie es auch Abbildung 2 zeigt.

Abbildung 2: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Therapiedauer



3.4.2. Zyklusrestitution und Zyklusnormalisierung in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosierung

Es wurde geprüft, nach welcher Dauer der Therapie und bei welcher Dosierung sich erstmalig eine Wirkung des Medikamentes nachweisen ließ. Tabelle 12 zeigt die Zusammenhänge (siehe S. 46 ff).

Tab. 12: Zyklusrestitution und Zyklusnormalisierung in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Dosierung

Patientin	Auftreten der 1. Blutung nach Therapiebeginn	Dosierung
A.-G.		
Nr. 1	137 Tage ≙ 5. Zyklus	2 x 2,5 mg - 93 Tage 4 x 2,5 mg - 44 "
Nr. 2	12 " ≙ 1. Zyklus	4 x 2,5 mg - 12 "
Nr. 3	36 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 36 "
Nr. 4	30 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 30 "
Nr. 5	29 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 29 "
Nr. 6	20 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 20 "
Nr. 7	80 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 30 " 3 x 2,5 mg - 50 "
Nr. 8	-----	-----
Nr. 10	290 " ≙10. Zyklus	2 x 2,5 mg -290 "
p.p.A.-G.		
Nr. 11	32 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 32 "
Nr. 12	-----	-----
Nr. 13	-----	-----
Nr. 14	23 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 23 "
Nr. 15	9 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 9 "
Nr. 16	41 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 41 "
Nr. 17	35 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 35 "
Nr. 18	24 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 24 "
Nr. 19	7 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 7 "
Nr. 79	13 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 13 "
S.-T.		
Nr. 20	-----	-----
Nr. 22	55 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 27 " 3 x 2,5 mg - 28 "
Nr. 23	31 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 31 "
A.o.G.		
Nr. 29	90 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 69 " 3 x 2,5 mg - 21 "
Anorexie		
Nr. 34	48 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 36 " 3 x 2,5 mg - 12 "

Fortsetzung Tab. 12 (1)

Patientin	Auftreten der 1. Blutung nach Therapiebeginn	Dosierung
Prim. A.		
Nr. 47	30 Tage ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 30 Tage
Nr. 49	47 Tage ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 41 " 3 x 2,5 mg - 6 "
Nr. 50	14 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 14 "
CLI-G.		
Nr. 54	-----	-----
Nr. 55	-----	-----
Nr. 56	-----	-----
Nr. 57	-----	-----
Nr. 58	-----	-----
Nr. 59	-----	-----
Nr. 60	-----	-----
Nr. 62	-----	-----
Nr. 63	-----	-----
Nr. 64	-----	-----
CLI o.G.		
Nr. 66	-----	-----
Nr. 67	-----	-----
Nr. 68	-----	-----
Nr. 69	-----	-----
Nr. 70	-----	-----
Nr. 71	-----	-----
St.-L.		
Nr. 72	32 Tage ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 15 Tage 3 x 2,5 mg - 17 "
Nr. 77	-----	-----
Nr. 78	-----	-----

Fortsetzung Tab. 12 (2)

Patientin	Erster normaler Zyklus nach Therapiebeginn	Dosierung
A.-G.		
Nr. 1	137 Tage ≙ 5. Zyklus	4 x 2,5 mg - 44 Tage
Nr. 2	41 " ≙ 2. Zyklus	4 x 2,5 mg - 29 "
Nr. 3	-----	-----
Nr. 4	-----	-----
Nr. 5	57 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 28 "
Nr. 6	20 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 20 "
Nr. 7	101 " ≙ 4. Zyklus	3 x 2,5 mg - 51 "
Nr. 8	-----	-----
Nr. 10	388 " ≙ 12.Zyklus	2 x 2,5 mg - 44 " 3 x 2,5 mg - 54 "
p.p.A.-G.		
Nr. 11	-----	-----
Nr. 12	-----	-----
Nr. 13	-----	-----
Nr. 14	23 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 23 "
Nr. 15	40 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 31 "
Nr. 16	-----	-----
Nr. 17	85 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 50 "
Nr. 18	-----	-----
Nr. 19	-----	-----
Nr. 79	13 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 13 "
S.-T.		
Nr. 20	-----	-----
Nr. 22	55 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 27 " 3 x 2,5 mg - 28 "
Nr. 23	31 " ≙1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 31 "
A.o.G.		
Nr. 29	-----	-----
Anorexie		
Nr. 34	-----	-----

Fortsetzung Tab. 12 (3)

Patientin	Erster normaler Zyklus nach Therapiebeginn	Dosierung
Prim. A.		
Nr. 47	-----	-----
Nr. 49	-----	-----
Nr. 50	-----	-----
CLI-G.		
Nr. 54	29 Tage ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 21 Tage 3 x 2,5 mg - 9 "
Nr. 55	34 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 34 "
Nr. 56	156 " ≙ 5. Zyklus	2 x 2,5 mg - 81 " 3 x 2,5 mg - 37 " 4 x 2,5 mg - 38 "
Nr. 57	32 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 32 "
Nr. 58	31 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 31 "
Nr. 59	26 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 26 "
Nr. 60	-----	-----
Nr. 62	25 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 25 "
Nr. 63	30 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 30 "
Nr. 64	26 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 26 "
CLI o.G.		
Nr. 66	34 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 34 "
Nr. 67	1. Zyklus	2 x 2,5 mg
Nr. 68	57 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 40 " 3 x 2,5 mg - 17 "
Nr. 69	23 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 23 "
Nr. 70	85 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 85 "
Nr. 71	26 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 26 "
St.-L.		
Nr. 72	32 " ≙ 1. Zyklus	2 x 2,5 mg - 15 " 3 x 2,5 mg - 17 "
Nr. 77	42 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 30 " 3 x 2,5 mg - 12 "
Nr. 78	39 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 23 " 3 x 2,5 mg - 16 "

Fortsetzung Tab. 12 (4)

Patientin	Auftreten einer Gravidität	Dosierung
A.-G.		
Nr. 1	-----	-----
Nr. 2	80 Tage ≙ 3. Zyklus	4 x 2,5 mg - 39 Tage
Nr. 3	165 " ≙ 6. Zyklus	4 x 2,5 mg - 130 "
Nr. 4	69 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 39 "
Nr. 5	-----	-----
Nr. 6	-----	-----
Nr. 7	-----	-----
Nr. 8	78 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 35 " 3 x 2,5 mg - 43 "
Nr. 10	-----	-----
p.p.A.-G.		
Nr. 11	79 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 47 "
Nr. 12	70 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 28 " 3 x 2,5 mg - 42 "
Nr. 13	56 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 56 "
Nr. 14	122 " ≙ 4. Zyklus	2 x 2,5 mg - 15 " 3 x 2,5 mg - 28 " 4 x 2,5 mg - 34 "
Nr. 15	-----	-----
Nr. 16	-----	-----
Nr. 17	230 " ≙ 7. Zyklus	2 x 2,5 mg - 18 " 1 x 2,5 mg - 102 "
Nr. 18	-----	-----
Nr. 19	-----	-----
Nr. 79	46 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 25 " 3 x 2,5 mg - 8 "
S.-T.		
Nr. 20	56 " ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 27 " 3 x 2,5 mg - 29 "
Nr. 22	82 " ≙ 3. Zyklus	4 x 2,5 mg - 27 "
Nr. 23	67 " ≙ 3. Zyklus	2 x 2,5 mg - 36 "
A.o.G.		
Nr. 29	-----	-----
Anorexie		
Nr. 34	-----	-----

Fortsetzung Tab. 12 (5)

Patientin	Auftreten einer Gravidität	Dosierung
Prim. A.		
Nr. 47	-----	-----
Nr. 49	-----	-----
Nr. 50	-----	-----
CLI-G.		
Nr. 54	-----	-----
Nr. 55	6. Zyklus	2 x 2,5 mg - 155 Tage
Nr. 56	200 Tage ≙ 7. Zyklus	4 x 2,5 mg - 17 "
Nr. 57	-----	-----
Nr. 58	-----	-----
Nr. 59	-----	-----
Nr. 60	37 Tage ≙ 2. Zyklus	2 x 2,5 mg - 37 "
Nr. 62	-----	-----
Nr. 63	-----	-----
Nr. 64	-----	-----
CLI o. G.		
Nr. 66	-----	-----
Nr. 67	-----	-----
Nr. 68	-----	-----
Nr. 69	-----	-----
Nr. 70	-----	-----
Nr. 71	-----	-----
St.-L.		
Nr. 72	108 Tage ≙ 4. Zyklus	3 x 2,5 mg - 108 "
Nr. 77	253 " ≙ 9. Zyklus	4 x 2,5 mg - 141 " 6 x 2,5 mg - 26 " 3 x 2,5 mg - 44 "
Nr. 78	-----	-----

Bei Patientinnen mit Ahumada-del Castillo Syndrom trat in 5 von 10 Fällen innerhalb von 12 - 36 Tagen erstmals eine Blutung auf, der aber nur bei einer dieser Patientinnen eine Ovulation mit ausreichender Lutealphase voranging.

Bei 3 der 5 Frauen war erst der nächstfolgende Zyklus ovulatorisch mit ausreichender Lutealphase. Die fünfte wurde nach zunächst anovulatorischen Zyklen schwanger, ohne daß zuvor ein biphasischer Zyklus auftrat (Nr. 3).

Eine Patientin konzipierte, ohne daß es vorher zu einer Blutung kam (Nr. 8).

Drei Patientinnen sprachen erst nach einem längeren Zeitraum auf die Verabreichung von Bromocriptin an (80 - 290 Tage). Eine von ihnen (Nr. 1) hatte gleich einen ovulatorischen Zyklus bei genügend langer Lutealphase, während ein solcher bei den beiden anderen Frauen (Nr. 7 + 10) erst im nächsten, bzw. übernächsten Zyklus nachzuweisen war. Die Dosierung betrug mit einer Ausnahme zunächst 2 x 2,5 mg/Tag und führte bei 7 Patientinnen eine Blutung herbei. Bei 2 Patientinnen mußte die Dosierung auf 3 x 2,5 mg/Tag gesteigert werden, um dieses Ergebnis zu erzielen. Eine Patientin erhielt vonvornherein 4 x 2,5 mg/Tag.

Insgesamt antworteten also die Frauen mit Ahumada-del Castillo Syndrom überwiegend rasch auf die Therapie bei einer Dosierung von 2 x 2,5 mg/Tag. Gravidität, bzw. völlig restituierte Zyklen traten bei 6 der Patientinnen, allerdings erst nach einer Dosiserhöhung auf 3 x 2,5 mg/Tag bis 4 x 2,5 mg/Tag, auf.

Bei der Diagnose p.p. Amenorrhoe-Galaktorrhoe schwankte die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Auftreten der ersten Blutung zwischen 7 und 41 Tagen. Die Dosis betrug in allen Fällen 2 x 2,5 mg/Tag. Bei zwei Patientinnen

(Nr. 14 + 79) war diese erste Blutung bereits von einer Ovulation und einer ausreichenden Lutealphase begleitet. Zu einer Konzeption kam es bei beiden aber erst nach einer Erhöhung der Dosis auf 3 x 2,5 mg/Tag (Nr. 79), bzw. auf 4 x 2,5 mg/Tag (Nr. 14).

In 2 Fällen kam es zu einer Gravidität ohne vorheriges Auftreten einer Blutung. Eine von diesen Patientinnen konzipierte unter einer Dosis von 2 x 2,5 mg/Tag (Nr. 13), während bei der zweiten eine Dosissteigerung auf 3 x 2,5 mg/Tag nötig war (Nr. 12).

Bei der fünften Patientin trat eine Gravidität bei Fortsetzung der Therapie mit 2 x 2,5 mg/Tag auf (Nr. 11) und bei der sechsten sogar bei einer Dosisreduzierung auf 1 x 2,5 mg/Tag (Nr. 17).

Bei drei Frauen blieb es bei anovulatiorischen Menses. Auch eine Dosiserhöhung auf 4 x 2,5 mg/Tag brachte keine Änderung.

Bei der zehnten Patientin brachte die Forsetzung der Therapie mit 2 x 2,5 mg/Tag nach einem Zyklus mit Corpus luteum Insuffizienz im folgenden eine ausreichende Lutealphase.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auch in dieser Gruppe ein Ansprechen auf eine Dosis von 2 x 2,5 mg/Tag auftrat. Eine Dosissteigerung führte in 2 Fällen zu einer Verbesserung des restituierten Zyklus, so daß es zu einer Konzeption kam.

Drei Frauen wurden bereits bei einer Dosis von 5 mg/Tag schwanger, wohingegen es bei drei anderen trotz Dosiserhöhung nicht zu einem vollständig restituierten Zyklus kam.

Drei Patientinnen, bei denen ein Hypophysenadenom vorlag, konzipierten; zwei nach vorheriger Zyklusrestitution, eine ohne vorherige Blutung. Die Dosis mußte

in zwei der drei Fälle auf 3 x 2,5 mg/Tag gesteigert werden.

Eine Patientin mit der Diagnose "Zustand nach Hypophysektomie" sprach nicht auf die Therapie an.

Nur eine der sieben sekundären Amenorrhoen ohne Galaktorrhoe, die Post pill, bzw. idiopathisch waren, sprach auf die Bromocriptin-Therapie an. Zu einer befriedigenden Zyklusrestitution kam es auch hier allerdings nicht. Die Zeit bis zum Auftreten der Blutung betrug 90 Tage, und es bedurfte einer Steigerung der Dosis von 5 auf 7,5 mg/Tag. Dosissteigerungen bis auf 4 x 2,5 mg/Tag erfolgten in allen Fällen, ohne einen zusätzlichen Erfolg zu bringen.

Bei den Amenorrhoen bei anorektischer Reaktion (n=9) gelang es ebenfalls nur einmal, einen Zyklus auszulösen, nach 48 Tagen Behandlungsdauer. Dazu war eine Dosis von 7,5 mg/Tag nötig. Eine Ovulation blieb auch unter 10 mg/Tag aus.

Auch primäre Amenorrhoen sprachen nur schlecht auf die Therapie an. Dabei schwankte die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Blutungseintritt zwischen 14 und 47 Tagen. Zweimal genügte eine Dosis von 5 mg/Tag, um eine Blutung zu erzielen. Einmal mußte sie auf 7,5 mg/Tag gesteigert werden.

Bei zwei Patientinnen blieb es dann trotz Erhöhung der Dosis auf 4 x 2,5 mg/Tag bei anovulatorischen Blutungen (Nr. 49 und Nr. 50, Tab. 12, S. 47)

Der Therapieverlauf bei der dritten Patientin war durch einige Besonderheiten gekennzeichnet. Während sich aufgrund des röntgenologischen Befundes der Verdacht auf ein Mikroadenom ergab, war die hPRL-Konzentration normal (2,8 ng/ml). Nach vier-wöchiger Therapie sank die Serumprolaktinkonzentration auf 0,4 ng/ml; nach

8 Wochen Bromocriptin und einer Dosissteigerung von 2 x 2,5 mg/Tag in den ersten vier Wochen auf 3 x 2,5 mg/Tag in der 5. - 8. Woche war der Prolaktinspiegel wieder auf 1,4 ng/ml gestiegen. Nach zwölf-wöchiger Therapie, bei 4 x 2,5 mg/Tag in der 9.- 12. Woche, lag der Prolaktinwert bei 2,0 ng/ml. Trotz Dosiserhöhung stieg! lso der Prolaktinspiegel wieder, wenn auch nur geringfügig. Selbst wenn man die Tagesschwankungen der Prolaktinsekretion berücksichtigt und gegenüber den absoluten Werten skeptisch ist, ergibt sich doch zumindest ein Konstant-Bleiben des Prolaktinspiegels.

Während der Prolaktinspiegel kaum eine Wirksamkeit des Medikaments auswies, ergab sich klinisch das genaue Gegenteil. Nach vier-wöchiger Therapie trat eine anovulatorische Blutung auf, nach acht-wöchiger Therapie eine ovulatorische Blutung mit verkürzter Lutealphase. Nach zwölf-wöchiger Therapie brach die Patientin die Therapie ab, ohne das Auftreten einer neuen Blutung abzuwarten. Auch die Führung der Basaltemperaturkurve wurde von ihr eingestellt. Im darauffolgenden Zyklus wurde sie dann schwanger, ohne daß vor der Therapie Kinderwunsch bestanden hätte.

Während also klinisch der Therapieerfolg noch über das Absetzen des Medikamentes hinaus fortbestand, und die Zyklusnormalisierung während der Behandlung unter der Dosiserhöhung voranschritt, stieg der Prolaktinspiegel nach vorübergehendem Absinken unter 2 x 2,5 mg/Tag bei Erhöhung der Dosis wieder leicht an.

Tab. 13 zeigt außerdem, wie sich Steroidhormone und Gonadotropine im Vergleich zum hPRL während der Therapie verhielten (siehe S. 56).

Tab. 13: Hormonkonzentrationen bei Patientin Nr. 47

Hormon	vor CB	4 Wo CB	Zyklustag	8 Wo CB	Zyklustag	12 Wo CB	Zyklustag
Prog.	316	513	5	312	4	1365	22
E_2	34	66	5	18	4	189	22
LH	42	67	5	45	4	106	22
FSH	332	181	5	228	4	keine Messung	
PRL	2,8	0,4	5	1,4	4	2,0	22

Progesteron und E_2 sind in pg/ml, LH, FSH und PRL in ng/ml angegeben.

Am Ende der Therapie sind die LH- und E_2-Konzentrationen also deutlich höher als vor der Therapie. Mit dem klinischen Erfolg geht somit eine Verbesserung der hormonellen Lage einher, ohne daß eine Auswirkung von CB-154 auf den Prolaktinspiegel in diesem Fall nachweisbar wäre.

Bei der Gruppe mit Corpus luteum Insuffizienz gab es zwei Therapieversager. Bei den 16 Therapieerfolgen hatte bei 13 Fällen bereits der 1. Zyklus unter Bromocriptin eine ausreichende Lutealphase, und zwar bei einer Dosis von 2 x 2,5 mg/Tag, mit einer Ausnahme, wo nach 21 Tagen eine Erhöhung auf 3 x 2,5 mg/Tag vorgenommen wurde.

Bei drei Frauen lag eine sicher positive Therapieantwort erst in späteren Zyklen vor, wobei bei zwei Patientinnen eine Dosissteigerung notwendig war. Bei der dritten (Nr. 70) trat ein Therapieerfolg möglicherweise eher auf, als aufgrund der Basaltemperaturkurve nachweisbar war, da die Patientin für die ersten beiden Zyklen unter Bromocriptin keine Basaltemperaturkurven vorlegte.

Zwei von den drei aufgetretenen Schwangerschaften in dieser Diagnosegruppe traten erst nach längerer Therapie auf, eine unter 2 x 2,5 mg/Tag, die andere unter 4 x 2,5 mg/Tag.

Bei Frauen mit Corpus luteum Insuffizienz ergibt sich also ein gutes und unmittelbares Ansprechen auf die Therapie mit Bromocriptin bei einer Dosierung von 2 x 2,5 mg/Tag. Wird eine Konzeption angestrebt, so scheint eine längere Behandlung notwendig zu sein.

Die Therapieerfolge beim Stein-Leventhal-Syndrom traten auf bei einer Patientin mit sekundärer Amenorrhoe-Galaktorrhoe (Nr. 72), bei einer mit Oligomenorrhoe (Nr. 77) und bei einer mit anovulatorischen Menses (Nr.78).

Das Ansprechen erfolgte dabei innerhalb von 32 - 61 Tagen. Bei der Amenorrhoe-Galaktorrhoe kam es über eine Zyklusrestitution mit sofort ausreichender Lutealphase zu einer Konzeption im vierten Zyklus. Die Dosis zur Auslösung der Blutung mußte von 2 x 2,5 mg/Tag auf 3 x 2,5 mg/Tag gesteigert werden; dies war auch die Dosis, unter der es zu einer Konzeption kam. Auch bei den beiden anderen kam es erst unter 3 x 2,5 mg/Tag zu einer positiven Reaktion auf das Medikament, die hier in einer Zyklusnormalisierung bestand. Um eine Schwangerschaft zu erzielen, war ein vorübergehendes Anheben der Dosis auf 6 x 2,5 mg/Tag nötig (Nr. 77).

Insgesamt gesehen, stellt sich also ein erster Erfolg der Bromocriptintherapie bereits recht bald nach Behandlungsbeginn unter einer Dosis von 2 x 2,5 mg/Tag ein. Eine endgültige Zyklusrestitution bzw. eine Gravidität wurde aber überwiegend erst nach einer Dosissteigerung erzielt.

Bei zwei Patientinnen hingegen sistierte! die Blutung bei Dosiserhöhung wieder. Es waren dies Patientin Nr. 53 mit einer primären Amenorrhoe und Patientin

Nr. 76 mit einem Stein-Leventhal-Syndrom. Die Serumhormonkonzentrationen dieser beiden Frauen zeigt Tabelle 14.

Tab. 14: Serumhormonkonzentrationen von Patientin Nr. 53 und Nr. 76

	vor CB	4 Wo CB	Zyklustag	8 Wo CB	Zyklustag	12 Wo CB	Zyklustag	Ende CB
Nr. 76								
Prog.	461	keine	-	240	-	430	26	430
E_2	104	Mes-	-	79	-	267	26	72
LH	191	sung	-	198	-	280	26	269
FSH	121		-	271	-	196	26	157
PRL	4		-	6	-	2	26	8
Nr. 53								
Prog.	308	540	-	525	17	218	-	-
E_2	20	229	-	41	17	69	-	-
LH	36	38	-	66	17	60	-	-
FSH	56	66	-	398	17	279	-	-
PRL	3	2	-	4	17	0,3	-	-

Progesteron und E_2 sind in pg/ml und LH, FSH und PRL in ng/ml angegeben.

Bei der primären Amenorrhoe kam es unter einer Dosierung von 2 x 2,5 mg/Tag über 28 Tage und 3 x 2,5 mg/Tag über 3 Tage zu einer monophasischen Blutung. Der Blutabnahmetermin lag 6 Tage vor Blutungseintritt und zeigte einen hohen E_2-Spiegel (229 pg/ml), während die anderen Werte auf dem Niveau vor Therapiebeginn blieben. Die Prolaktinkonzentration ging unter einer Dosis von 5 mg/Tag von 3 ng/ml auf 2 ng/ml zurück. Nach der Dosiserhöhung auf zunächst 3 x 2,5 mg/Tag und dann auf 4 x 2,5 mg/Tag kam es zu keiner weiteren Blutung. Die Prolaktinspiegel schwankten (siehe Tabelle 14,Nr. 53). E_2 sank zwar im weiteren Verlauf gegenüber der Konzentration kurz vor

Auftreten der Blutung wieder ab, blieb aber mehr als doppelt, bzw. dreimal so hoch wie vor der Therapie. Die FSH-Werte zeigten unter 5 mg/Tag keine Erhöhung, stiegen aber unter 7,5 mg, bzw. 10 mg/Tag ebenfalls deutlich an.

Die Patientin mit Stein-Leventhal-Syndrom (Nr. 76) reagierte erst nach mehr als acht-wöchiger Behandlung auf die Medikation. Die Dosierung betrug anfangs 5 mg/Tag (43 Tage) und wurde dann auf 7,5 mg/Tag gesteigert. 16 Tage nach dieser Dosiserhöhung trat eine Blutung auf. Die Basaltemperaturkurve zeigte einen biphasischen Zyklus mit einer Lutealphase von mehr als 12 Tagen Dauer.

Die Dosis betrug dann für weitere 24 Tage 7,5 mg/Tag und wurde dann auf 10 mg/Tag gesteigert, ohne daß es zu einer weiteren Blutung kam.

Zum Zeitpunkt der Blutung wurde keine Blutprobe entnommen, sondern der Blutabnahmetermin lag 17 Tage vor Blutungseintritt. Der Hormonstatus gab zu diesem Zeitpunkt keinen sicheren Hinweis auf eine bevorstehende Ovulation. Nur der FSH-Wert war gestiegen. Gestiegen gegenüber dem Ausgangswert war aber auch der Prolaktinspiegel, trotz einer Erhöhung der Dosis auf 7,5 mg/Tag. Er sank dann unter der gleichen Dosis nach 12-wöchiger Therapie wieder ab. Unter 10 mg/Tag aber war er nach 16-wöchiger Therapie mit 8 ng/ml doppelt so hoch wie vor Therapiebeginn.

LH war nach 12-wöchiger Therapie unter 3 x 2,5 mg/Tag gestiegen, ebenso unter 4 x 2,5 mg/Tag nach 16-wöchiger Therapie.

Bei beiden Fällen gab es also trotz steigender Dosis keine eindeutige Hemmung der Prolaktinsekretion, und es kam nach einem vorübergehenden Ansprechen auf Bromocriptin wieder zu einem Sistieren des Zyklusgeschehens. Beide Fälle sprechen indes dagegen, daß diese Rezidive als eine Folge der Dosiserhöhung anzusehen sind, die möglicherweise die Prolaktinsekretion zu stark gehemmt hätte;

denn bei Patientin Nr. 53 stieg trotz Dosiserhöhung auf 7,5 mg/Tag der Prolaktinspiegel wieder an und bei Patientin Nr. 76 war er unter 7,5 mg/Tag noch höher als vor der Therapie.

3.4.3. Das Zyklusgeschehen unter Bromocriptin

Zykluslänge und Blutungsdauer während der Bromocriptintherapie wurden mit dem Zyklusgeschehen nach der Menarche verglichen. Das Ergebnis zeigt Tabelle 15 (siehe S. 61).

Es zeigt sich, daß unter der Therapie die Länge der Zyklen recht schwankend ist und kaum vergleichbar mit der Zykluslänge nach der Menarche. Die gleiche Aussage trifft auf die Blutungsdauer zu.

Eine besondere Beachtung verdienen die Ergebnisse bei der Corpus-luteum Insuffizienz, wo nicht selten Zyklen von nur 25 Tagen Dauer und weniger auftraten (bei 7 von 16 Patientinnen). Diese Zyklen hatten dann zwar eine ausreichende Lutealphase, aber nur eine sehr kurze Follikelphase. Hier liegt möglicherweise der Grund, daß in dieser Gruppe trotz bestehenden Kinderwunsches nur wenige Schwangerschaften auftraten.

Die Analyse der Zykluslänge ergab außerdem, daß bei Patientinnen, bei denen nur ein eingeschränkter Therapieerfolg vorlag, die Zykluslänge besonders stark schwankte (Nr. 19, Nr. 29, Nr. 50), oder daß der Zyklus erheblich zu kurz oder erheblich zu lang war (Nr. 16, Nr. 18, Nr. 34, Nr. 49).

Es gelang hier also weder, einen ovulatorischen Zyklus mit ausreichender Lutealphase noch überhaupt einen zeitlich angemessenen Zyklus auszulösen.

Tab. 15: Zykluscharakteristik unter Bromocriptin im Vergleich zur Menarche

Patientin	Zyklus nach Menarche		Zyklus unter CB 154	
	Länge (Tage)	Blutungs-dauer (Tage)	Länge (Tage)	Blutungs-dauer (Tage)
A.-G.				
Nr. 1	35	5	35-36 (3)+	-
Nr. 2	-	-	28 (1)	4-6
Nr. 3	28	1-2	38-42 (2)	5
Nr. 5	28	5	26-38 (4)	3-5
Nr. 6	28	4	18-37 (4)	3-4
Nr. 7	28	4	21-43 (3)	5
Nr. 10	28-42	3-4	30-36 (2)	2-3
p.p.A.-G.				
Nr. 14	28	5	27-30 (2)	6-7
Nr. 15	28-30	3-8	32-35 (2)	4-6
Nr. 16	26-28	4-5	52 (1)	4
Nr. 17	28-32	5	19-33 (4)	3-6
Nr. 18	28	4	22-24 (2)	3-4
Nr. 19	25-30	-	23-52 (3)	4-5
A.o.G.				
Nr. 29	28	5	21-55 (5)	6-7
Anorexie				
Nr. 34	28	4-5	25 (1)	3
Prim. A.				
Nr. 47	-	-	30 (1)	3
Nr. 49	-	-	35 (1)	4
Nr. 50	-	-	28-44 (3)	4-8
CLI.-G.				
Nr. 54	28	8	25-30 (8)	6-8
Nr. 55	22-42	-	25-34 (6)	5
Nr. 56	28-33	4	29-33 (5)	4-5
Nr. 57	35-42	5-6	33-40 (4)	3-5
Nr. 58	28	4-5	25-35 (5)	4-5
Nr. 59	30	5	25-31 (9)	5-8
Nr. 62	28	4-6	25-26 (4)	3-4
Nr. 63	30-33	4-5	30-36 (3)	4

Fortsetzung Tab. 15

Patientin	Zyklus nach Menarche		Zyklus unter CB 154	
	Länge (Tage)	Blutungs-dauer (Tage)	Länge (Tage)	Blutungs-dauer (Tage)
CLI o. G.				
Nr. 66	26-42	4	28-34 (3)	3-5
Nr. 68	28-30	5	26-29 (3)	4-5
Nr. 69	28	5	30-33 (3)	6-7
Nr. 70	28	5	26-27 (2)	-
Nr. 71	28	5	24-27 (4)	4-5
St.-L.				
Nr. 72	28-42	4-5	30-33 (2)	6-7
Nr. 77	35-170	7-8	32 (1)	6
Nr. 78	35	-	31-43 (3)	-

+Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der auswertbaren Zyklen unter Bromocriptin wieder.

3.4.4. Der Therapieerfolg im Zusammenhang mit der bestehenden Hyperprolaktinämie

Um die Wirksamkeit einer Therapie mit einem Prolaktinhemmer wie Bromocriptin auch bei normoprolaktinämischen Zyklusstörungen zu untersuchen, wurde das Behandlungsergebnis in einen Zusammenhang mit dem vor Therapie gemessenen Prolaktinspiegel gestellt.
(siehe Tabelle 16, S. 63).

Tab. 16: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Prolaktinspiegel

Diagnose	Prolaktin > 25 ng/ml	Erfolg	Prolaktin 15-25 ng/ml	Erfolg	Prolaktin < 15 ng/ml	Erfolg
A.-G.	8	7	1	1	1	1
p.p.A.-G.	5	5(2)+	1	1	4	4(1)
S.-T.	4	3	-	-	-	-
A.o.G.	2	-	-	-	5	1(1)
Anorexie	1	-	1	-	7	1(1)
Prim. Am.	4	-	2	-	8	3(2)
CLI-G	4	4	1	1	6	5
CLI o.G.	1	1	1	1	5	4
St.-L.	1	1	2	1	4	1
Gesamt	30	21(2)	9	5	40	20(5)

+Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die Anzahl der Patientinnen an, bei denen nur ein eingeschränkter Therapieerfolg zu verzeichnen war (anovulatorische Blutungen oder CLI).

Bei den hyperprolaktinämischen Patientinnen ließ sich in 26 von 39 Fällen ein Zyklus restituieren bzw. normalisieren oder eine Gravidität erreichen, was einem Therapieerfolg von 66,6% entspricht. Unterscheidet man zwischen vollen und eingeschränkten Therapieerfolg, so ergibt sich folgendes Bild:

Voller Therapieerfolg bei Hyperprolaktinämie = 61,5 %
eingeschränkter Therapieerfolg bei Hyperprolaktinämie = 5,1 %
= 66,6 %

Bei Patientinnen mit Normoprolaktinämie war die Therapie in 20 von 40 Fällen wirksam. Das entspricht 50%. Gliedert man auf nach vollem und eingeschränktem Therapieerfolg, findet man:

Voller Therapieerfolg bei Normoprolaktinämie = 37,5 %
eingeschränkter Therapieerfolg bei
Normoprolaktinämie = 12,5 %
= 50,0 %

Während es also insgesamt gesehen einen Unterschied in der Ansprechbarkeit auf Bromocriptin bei hyperprolaktinämischen und normoprolaktinämischen Erkrankungen gibt, zeigt sich die überwiegend positivere Reaktion der hyperprolaktinämischen Erkrankungen besonders bei der Gegenüberstellung der vollen Therapieerfolge 61,5% : 37,5%. Die Erfolgsquote sowohl bei Normoprolaktinämie als auch bei Hyperprolaktinämie ist darüberhinaus nicht bei allen Diagnosen gleich. Uneingeschränkte Erfolge traten bei den sekundären Amenorrhoen ohne Galaktorrhoe (idiopathisch, post pill, anorektisch) überhaupt nicht auf, bei der Primären Amenorrhoe nur bei einer einzigen Patientin.

Bei der letztgenannten Diagnose ergab sich das erstaunliche Resultat, daß sich hier bei normalen Prolaktinspiegeln eine Wirksamkeit der Medikation ergab, nämlich bei:

Patientin Nr. 47, PRL vor Therapiebeginn = 2,8 ng/ml
Patientin Nr. 49, PRL vor Therapiebeginn = 11,6 ng/ml
Patientin Nr. 50, PRL vor Therapiebeginn = 13,0 ng/ml

Von den hyperprolaktinämischen Amenorrhoen sprach keine auf Bromocriptin an!

Ausreichende Therapieerfolge bei Normoprolaktinämie fanden sich im wesentlichen bei den Corpus luteum Insuffizienzen. Es gab sie aber auch beim Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom.

Die oben dargelegten Ausführungen zeigen, daß eine deutliche Abhängigkeit der Wirksamkeit des Bromocriptin von der Serumprolaktinkonzentration besteht, die aber von der Abhängigkeit des Therapieerfolges von der gestellten Diagnose überlagert wird.

Neben diesen beschriebenen Zusammenhängen zeichnete sich auch eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Ergebnis des vor Therapie durchgeführten LRH-Tests ab. Tabelle 17 gibt darüber Auskunft.

Tab. 17: Therapieerfolg in Abhängigkeit vom LRH-Test
(Einteilung nach dem HPGI nach Keller et al.,63)

Gruppierung	voller Erfolg	eingeschränkter Erfolg	Mißerfolg
$BIII/R_2$	8	-	6
BII/R_2	5	5	5
$BIII/R_1$	-	1	-
BII/R_1	3	-	2
$BIII/R_0$	-	-	2
BII/R_0	1	-	2
BI/R_2	1	-	3
BI/R_1	1	-	6
BI/R_0	1	1	6
Gesamt	20	7	32

Je negativer das Ergebnis des LRH-Tests, desto geringer sind auch die Erfolgsaussichten der Therapie.

Auch hier zeigt sich aber, daß das Resultat des LRH-Tests nicht ohne Bezug auf die Diagnose gesehen werden darf. Bei allen erfolgreichen Behandlungen in den Gruppen BI/R_2, BI/R_1, BI/P_0 lag ein Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom vor.

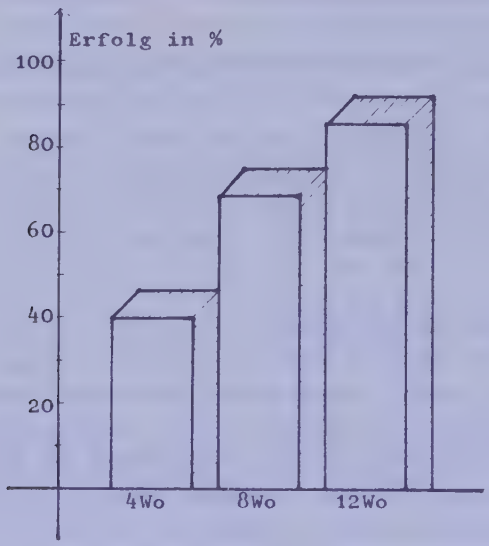
3.4.5. Die Entwicklung der Galaktorrhoe unter der Bromocriptinmedikation

Vor Therapie bestand bei 35 Patientinnen eine Galaktorrhoe. Bei 26 von ihnen war eine Hyperprolaktinämie nachweisbar. Nach Beendigung der Behandlung persistierte die Galaktorrhoe bei sechs Patientinnen. Fünf von ihnen hatten eine Amenorrhoe, eine eine Corpus luteum Insuffizienz. Die Prolaktinspiegel sanken aber auch bei diesen Frauen ab. Zwei der Fehlschläge traten bei normoprolaktinämischen Frauen auf.

In 40% der Fälle zeigte sich der Behandlungserfolg bereits nach einer Therapiedauer von einem Monat unter einer Dosis von 2 x 2,5 mg/Tag. Nach zwei Monaten sistierte die Galaktorrhoe bei weiteren 28% der Frauen, so daß nach dieser Zeit bei insgesamt 68% der Fälle eine günstige Beeinflussung der Sekretion auftrat. Die Dosis schwankte dabei zwischen 2 x 2,5 mg/Tag und 4 x 2,5 mg/Tag, (2 x 2,5 mg/Tag = 60%, 3 x 2,5 mg/Tag = 30%, 4 x 2,5 mg/Tag = 10%). Bei Frauen mit Hypophysenadenom war durchweg eine Dosis von 3 x 2,5 mg/Tag notwendig, um ein Sistieren der Galaktorrhoe zu erreichen.

Nach dem dritten Monat besserte sich, bzw. sistierte die Sekretion bei weiteren 17%. Der Therapieerfolg betrug damit insgesamt 85%. Abbildung Nr. 3 veranschaulicht den ansteigenden Therapieerfolg. (siehe S. 67).

Abbildung 3: Therapieerfolg bei Galaktorrhoe



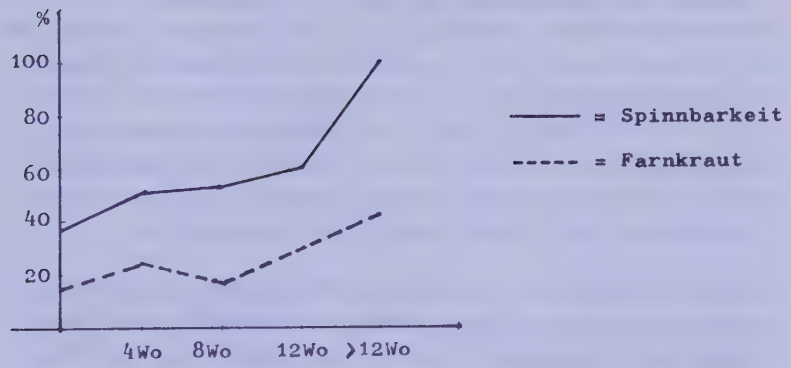
3.4.6. Nachweis eines Östrogeneffektes während der Therapie

Vor Therapie war eine Spinnbarkeit des Cervixsekretes bis 8 cm bei 22 = 37,3% von 59 Frauen nachzuweisen; das Farnkrautphänomen war bei 7 = 14,9% von 47 Frauen positiv. Bereits nach einem Monat nahm die Spinnbarkeit zu, und es wurde vermehrt ein Farnkrautphänomen sichtbar. Nun war das Cervixsekret bei 26 von 58 Frauen bis 8 cm und bei weiteren fünf über 8 cm spinnbar; das entspricht 53%. Nach zwei-monatiger Therapie sind es 25 von 49 Frauen, bei denen das Sekret spinnbar ist (bei 4 Patientinnen über 8 cm), und nach drei Monaten sind es 28 von 47 Frauen = 59,9%. Eine Spinnbarkeit von mehr als 8 cm trat in fünf Fällen auf. Bei länger andauernder Therapie ließ sich bei allen überprüften Patientinnen eine Spinnbarkeit nachweisen.

Im Hinblick auf das Farnkrautphänomen lagen die Verhältnisse ähnlich. Nach einem Monat war es in 10 von 42 Fällen positiv = 23,8%, nach zwei Monaten in 7 von 41 Fällen = 17,1%, nach drei Monaten in 9 von 31 Fällen = 29%, nach längerer Therapie in 5 von 12 Fällen = 41,7%.

In Abbildung 4 sind die Entwicklung von Spinnbarkeit und Farnkrautkristallisation des Cervixsekretes dargestellt.

Abbildung 4: Entwicklung von Spinnbarkeit und Farnkrautkristallisation des Cervixsekretes unter der Bromocriptintherapie



Bei 20 Patientinnen ließ sich im Verlauf der Behandlung eine Spinnbarkeit nachweisen, obgleich eine Amenorrhoe fortbestand, und nur bei fünf von diesen Frauen kam später ein Zyklusgeschehen in Gang. Das klinische Ergebnis war nur selten von einem gleichzeitigen Anstieg der E_2-Werte begleitet (8 Fälle). Bei Frauen, die später einen Zyklus entwickelten, stieg dagegen mit einer Ausnahme der E_2-Spiegel kontinuierlich an.

In drei Fällen, in denen eine Spinnbarkeit über 8 cm vorlag, zeigte die Basaltemperaturkurve einen monophasischen Verlauf; einmal fehlte auch eine Blutung. Eine Patientin, bei der Spinnbarkeit und Farnkrautkristallisation vorlag, wies steigende E_2- Werte auf.

Trotz fehlender Zyklusrestitution blieb in 15 Fällen ein Östrogeneffekt nachweisbar, der wohl als eine schwache Antwort auf die Therapie gedeutet werden darf.

3.4.7. Verhalten der Serumhormonkonzentrationen unter Bromocriptin

Wie bei der Medikation mit einem Prolaktinhemmer nicht anders zu erwarten, sanken die Prolaktinwerte während der Behandlung und waren bereits nach einem Monat signifikant niedriger als vor Therapie. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen Patientinnen mit hyperprolaktinämischer und normoprolaktinämischer Ausgangslage. Im weiteren Verlauf der Behandlung schwankten die durchschnittlichen hPRL-Konzentrationen um einen Mittelwert, der sich von dem nach einmonatiger Bromocriptintherapie nicht mehr wesentlich unterschied.

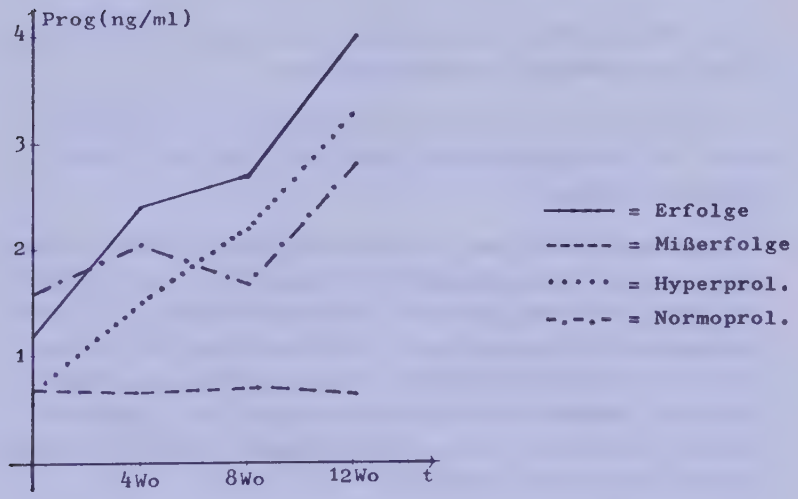
Untersucht man, ob sich ein Unterschied im Verhalten der Prolaktinspiegel unter der Medikation bei Erfolgen und Mißerfolgen ergibt, so findet man auch hier keinen Unterschied. Auch hier ging der Prolaktinwert nach einem Monat signifikant zurück (siehe Abbildung 4). Während dieses Zeitraumes lag die Dosis bis auf wenige Ausnahmen bei 2 x 2,5 mg/Tag.

Unter dieser Dosis kam es auch zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Serumprogesteronkonzentrationen bei den Therapieerfolgen. Konnte kein Zyklus restituiert werden, stiegen auch die Progesteronspiegel im Serum nicht an, so daß das Medikament keinen direkten

Einfluß auf das Progesteron haben kann, sondern daß gestiegene Serumprogesteronkonzentrationen die Folge eines restituierten bzw. normalisierten Zyklusses sind.

Betrachtet man das Verhalten der Progesteronspiegel von Hyperprolaktinämischen im Vergleich zu Normoprolaktinämischen, findet man einen wesentlichen Unterschied. Bei Hyperprolaktinämischen steigen die mittleren Progesteronkonzentrationen kontinuierlich an, und nach zwei Monaten Behandlung liegen sie signifikant höher als vor der Therapie. Bei normoprolaktinämischer Ausgangslage bestehen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung 5).

Abbildung 5: Serumprogesteronkonzentrationen bei Therapieerfolgen und Therapiemißerfolgen, bei Hyper- und Normoprolaktinämie



So drückt sich auch in den mittleren Progesteronkonzentrationen aus, daß die Therapieerfolge überwiegend bei hyperprolaktinämischen Patientinnen erzielt wurden.

Auch im Anstieg der durchschnittlichen Östradiolkonzentrationen spiegelt sich der Therapieerfolg. Bei Frauen mit wiederhergestelltem bzw. normalisiertem Zyklus läßt sich nach drei Monaten ein statistisch signifikanter E_2-Anstieg absichern. Zeigte die Therapie keinen Erfolg, änderte sich auch die mittlere E_2-Konzentration nicht.

Der Mittelwertsvergleich ergab bei LH, daß sich keine! statistisch absicherbaren Veränderungen bei der Behandlung ergaben, wenn die Behandlung erfolgreich war. Bei Mißerfolgen hingegen sanken! die LH-Werte nach einem und zwei Monaten signifikant ab (99,5% Wahrscheinlichkeit), um dann wieder anzusteigen. Keinen Unterschied zeigte der Mittelwertsvergleich bei der Gegenüberstellung von Normo- und Hyperprolaktinämie. In beiden Gruppen traten keine nennenswerten Änderungen der LH-Spiegel auf.

Bei FSH ließen sich nirgends signifikante Änderungen in der Serumkonzentration nachweisen.

Tabelle 18a + b (siehe S. 72ff) zeigt die Mittelwerte der Serumhormonkonzentrationen und ihre Standardabweichungen.

Die Überwachung der Serumhormonkonzentrationen zeigt also, daß die Entwicklung der Progesteron- und E_2-Werte den Therapieerfolg spiegeln. Als erstes zeigt sich nach gelungener Zyklusrestitution ein Ansteigen der Serumprogesteronkonzentrationen, die das Auftreten einer Lutealphase endokrinologisch bestätigen. Ein E_2-Anstieg erfolgt langsamer. LH und FSH hingegen erscheinen nicht beeinflußt von der Therapie.

Diese Resultate entsprechen auch dem Ergebnis des LRH-Tests. Patientinnen, die im LRH-Test normogonadotrop waren, sprachen am besten auf die Therapie an. Eine Steigerung der Gonadotropine war demnach auch nicht zu erwarten.

Tab. 18a: Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumhormonkonzentrationen bei Therapieerfolgen und Therapiemißerfolgen

Therapieerfolge

Hormon	Zeit	Anzahl	Konzentration
Prolaktin	vor CB	n = 45	35 ± 56,5 ng/ml
	4 Wo CB	N = 43	8,1 ± 13,8 ng/ml
	8 Wo CB	n = 36	5,1 ± 7,9 ng/ml
	12 Wo CB	n = 32	5,9 ± 9,3 ng/ml
Progesteron	vor CB	n = 38	1,2 ± 1,9 ng/ml
	4 Wo CB	n = 43	2,4 ± 3,1 ng/ml
	8 Wo CB	n = 36	2,7 ± 3,4 ng/ml
	12 Wo CB	n = 32	4,0 ± 4,2 ng/ml
E_2	vor CB	n = 43	103 ± 122 pg/ml
	4 Wo CB	n = 42	121 ± 90 pg/ml
	8 Wo CB	n = 35	130 ± 104 pg/ml
	12 Wo CB	n = 32	146 ± 88 pg/ml
LH	vor CB	n = 44	82 ± 79 ng/ml
	4 Wo CB	n = 41	110 ± 181 ng/ml
	8 Wo CB	n = 35	120 ± 193 ng/ml
	12 Wo CB	n = 32	98 ± 121 ng/ml
FSH	vor CB	n = 43	182 ± 113 ng/ml
	4 Wo CB	n = 42	210 ± 109 ng/ml
	8 Wo CB	n = 34	212 ± 119 ng/ml
	12 Wo CB	n = 31	178 ± 91 ng/ml

Therapiemißerfolge

Konzentration	Anzahl	Zeit	Hormon
15,9 ± 18,4 ng/ml	n = 34	vor CB	Pro-
4,3 ± 11,9 ng/ml	n = 30	4 Wo CB	lak-
3,5 ± 5,5 ng/ml	n = 29	8 Wo CB	tin
1,5 ± 2,0 ng/ml	n = 23	12 Wo CB	
0,7 ± 2,0 ng/ml	n = 30	vor CB	Pro-
0,6 ± 0,8 ng/ml	n = 29	4 Wo CB	ge-
0,7 ± 1,2 ng/ml	n = 30	8 Wo CB	ste-
0,6 ± 1,1 ng/ml	n = 25	12 Wo CB	ron
75 ± 119 pg/ml	n = 34	vor CB	
70 ± 80 pg/ml	n = 29	4 Wo CB	
103 ± 89 pg/ml	n = 30	8 Wo CB	E_2
100 ± 89 pg/ml	n = 26	12 Wo CB	
135 ± 130 ng/ml	n = 33	vor CB	
50 ± 45 ng/ml	n = 31	4 Wo CB	
51 ± 50 ng/ml	n = 30	8 Wo CB	LH
78 ± 119 ng/ml	n = 25	12 Wo CB	
148 ± 140 ng/ml	n = 34	vor CB	
146 ± 149 ng/ml	n = 31	4 Wo CB	
198 ± 150 ng/ml	n = 30	8 Wo CB	FSH
156 ± 116 ng/ml	n = 26	12 Wo CB	

Tab. 18b: Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumhormonkonzentrationen bei hyper- und normoprolaktinämischen Patientinnen

Hyperprolaktinämische Patientinnen

Hormon	Zeit	Anzahl	Konzentration
Prolaktin	vor CB	n = 39	50,7 ± 58,6 ng/ml
	4 Wo CB	n = 37	12,3 ± 17,2 ng/ml
	8 Wo CB	n = 30	7,2 ± 9,3 ng/ml
	12 Wo CB	n = 25	6,5 ± 10,3 ng/ml
Progesteron	vor CB	n = 35	0,7 ± 1,1 ng/ml
	4 Wo CB	n = 37	1,5 ± 2,5 ng/ml
	8 Wo CB	n = 30	2,2 ± 3,0 ng/ml
	12 Wo CB	n = 27	3,3 ± 3,8 ng/ml
E_2	vor CB	n = 38	76 ± 105 pg/ml
	4 Wo CB	n = 37	103 ± 89 pg/ml
	8 Wo CB	n = 29	107 ± 106 pg/ml
	12 Wo CB	n = 27	110 ± 93 pg/ml
LH	vor CB	n = 38	74 ± 112 ng/ml
	4 Wo CB	n = 37	108 ± 194 ng/ml
	8 Wo CB	n = 29	84 ± 141 ng/ml
	12 Wo CB	n = 25	104 ± 158 ng/ml
FSH	vor CB	n = 38	172 ± 134 ng/ml
	4 Wo CB	n = 36	199 ± 139 ng/ml
	8 Wo CB	n = 28	196 ± 150 ng/ml
	12 Wo CB	n = 27	149 ± 102 ng/ml

Normoprolaktinämische Patientinnen

Konzentration	Anzahl	Zeit	Hormon
5,2 ± 3,3 ng/ml	n = 40	vor CB	Pro-
1,7 ± 1,9 ng/ml	n = 36	4 Wo CB	lak-
2,2 ± 2,9 ng/ml	n = 35	8 Wo CB	tin
2,3 ± 3,6 ng/ml	n = 30	12 Wo CB	
1,6 ± 2,8 ng/ml	n = 33	vor CB	Pro-
2,1 ± 2,9 ng/ml	n = 35	4 Wo CB	ge-
1,7 ± 3,1 ng/ml	n = 36	8 Wo CB	ste-
2,8 ± 4,0 ng/ml	n = 30	12 Wo CB	ron
99 ± 114 pg/ml	n = 39	vor CB	E_2
100 ± 89 pg/ml	n = 34	4 Wo CB	
90 ± 77 pg/ml	n = 36	8 Wo CB	
115 ± 86 pg/ml	n = 31	12 Wo CB	
71 ± 71 ng/ml	n = 39	vor CB	LH
66 ± 57 ng/ml	n = 35	4 Wo CB	
75 ± 67 ng/ml	n = 36	8 Wo CB	
80 ± 69 ng/ml	n = 32	12 Wo CB	
170 ± 110 ng/ml	n = 39	vor CB	FSH
177 ± 116 ng/ml	n = 37	4 Wo CB	
199 ± 111 ng/ml	n = 36	8 Wo CB	
188 ± 94 ng/ml	n = 30	12 Wo CB	

3.4.8. Nebenwirkungen der Bromocriptintherapie

Über die gesamte Therapiedauer wurden die Nebenwirkungen verfolgt. Neben Blutdruckmessungen und Gewichtskontrollen stand die Befragung der Patientinnen.

Als unerwünschte Begleiterscheinung wurde am häufigsten Übelkeit verschiedener Intensität und Dauer angegeben. Sie trat bei insgesamt 42 Frauen unter einer Dosis von 2 x 2,5 mg/Tag auf. Dies entspricht einem Anteil von 56% bei 75 Angaben. In drei Fällen (4%) handelte es sich um eine starke Übelkeit, in 13 Fällen (17,3%) dauerte sie länger als drei Tage. 33,3% der Frauen (n=25) hatten keine Nebenwirkungen unter dieser Dosis.

Nach zweimonatiger Therapie - beigleichzeitiger Steigerung der Dosis auf 3 x 2,5 mg/Tag - sank die Quote der unerwünschten Nebenwirkungen. In 54 von 73 Fällen waren keine Nebenwirkungen mehr zu ermitteln (=73,4%). Diese Tendenz setzte sich fort unter 4 x 2,5 mg/Tag, wie sie im dritten Monat der Therapie verabreicht wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren 50 von 63 Frauen nebenwirkungsfrei (=79,4%). Bei länger als drei Monate dauernder Behandlung waren 33 von 38 Frauen nebenwirkungsfrei (=86,8%).

Es zeigt sich also deutlich, daß mit zunehmender Gewöhnung an das Medikament trotz Dosiserhöhung die Verträglichkeit steigt und kaum noch eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens vorliegt.

Die Übelkeit allein, die in den ersten vier Wochen bei 56% der Fälle existierte, ging in den folgenden vier Wochen bis auf 9,6% zurück - trotz der Dosiserhöhung auf 3 x 2,5 mg/Tag. Nach 12-wöchiger Therapie kam es nur noch bei 7,9% zu einer Klage wegen Übelkeit. (9.-12. Woche: Tagesdosis 4 x 2,5 mg/Tag). Bei länger dauernder Behandlung stieg die Quote wieder auf 10,5% an.

Außer Übelkeit wurden als unerwünschte Begleiterscheinungen genannt:

Erbrechen (4% nach 1 Monat)
Obstipation (6,7% nach 1 Monat)
Kopfschmerzen (2,7% nach 1 Monat)
Schwindel (2,7% nach 1 Monat) und
Müdigkeit (4% nach 1 Monat).

Auch diese Beschwerden gingen bei fortlaufender Therapie zurück.

Jeweils einmal wurden Magenweh, Nachtschweiß, Ohnmacht, Schlafstörungen, Hitzewallungen, Diarrhoe, Nervosität, Angstzustände, Auftreten von Pickeln und Zunahme bzw. Dunkeln der Behaarung genannt. Brustspannen trat einmal unter 2 x 2,5 mg/Tag und dreimal unter 3 x 2,5 mg/Tag auf.

Trotz dieser i.a. positiven Bilanz mußte doch in vier Fällen auf die Fortführung der Therapie, nach zwei (Nr. 31) bzw. drei (Nr. 68 und 78) Monaten verzichtet werden. Eine vierte Patientin gab die Therapie bereits innerhalb der ersten vier Wochen auf, da die Nebenwirkungen (Übelkeit) zu gravierend waren.

Das Ergebnis der Gewichtskontrollen ist in Tabelle 19 wiedergegeben.

Tab. 19: Gewichtsänderungen unter Bromocriptin

Zeitraum	Gewichtsanstieg	Gewichtsverlust	keine Änderung
nach 4 Wochen	n = 30 ≙ 48,4%	n=20 ≙ 32,3%	n=12 ≙ 19,3%
nach 8 Wochen	n= 19 ≙ 33,9%	n=27 ≙ 43,5%	n=10 ≙ 22,5%
nach 12 Wochen	n= 15 ≙ 31,5%	n=24 ≙ 50,0%	n= 9 ≙ 18,7%
nach längerer Therapie	n= 12 ≙ 57,1%	n= 8 ≙ 38,1%	n= 1 ≙ 4,8%

Vergleicht man also das Gewicht, das die Patientinnen vor der Therapie hatten, mit dem, das nach vierwöchiger Therapie festgestellt wurde, stellt man überwiegend einen Gewichts a n s t i e g fest. (Dosis 2 x 2,5 mg/Tag). Nach weiteren vier Wochen ist das Gewicht in der Mehrzahl der Fälle jedoch gegenüber dem Niveau vor Therapie abgesunken und diese Tendenz setzt sich fort unter 4 x 2,5 mg/Tag in der 9. - 12. Woche. Erst bei längerer Therapie kehrt sich diese Tendenz wieder um. Eine Gewichtszunahme dominiert.

Vergleicht man nicht jeweils die monatliche Gewichtsänderung mit dem Zustand vor Therapie, sondern stellt bei jeder Patientin gegenüber: Gewicht vor Therapie - Gewicht bei Therapieende, so ergibt sich bei n=39 Personen ein Anstieg von durchschnittlich 1,56 kg $\pm$ 1,23 kg. Dabei lag die Behandlungsdauer entweder unter drei Monaten, wenn es vorher zu einer Konzeption kam, bei drei Monaten oder mehr.

Die höchste Gewichtszunahme fand sich bei einer anorektischen Patientin mit 4,6 kg (Nr. 39). Bei den neun anorektischen Reaktionen kam es in acht Fällen zu einem Ansteigen des Gewichts von durchschnittlich 1,80 kg $\pm$ 1,57 kg. Eine Patientin verlor weiter an Gewicht (Nr.36, 0,4 kg). Nach Abschluß der Therapie gab es bei 33 Frauen einen mittleren Gewichtsverlust von 1,55 kg $\pm$ 1,49 kg. Sechs von ihnen waren stark, 25 leicht übergewichtigt. Keine Gewichtsänderung gab es bei zwei Frauen.

Die Auswirkungen der Therapie auf den Blutdruck waren ebenfalls nicht einheitlich. Unabhängig von der Dosierung kam es zu etwa gleichen Teilen zu einer Erhöhung undzu einer Senkung des Blutdrucks.

Tabelle 20 bringt die genauen Zahlen (siehe S. 79).

Tab. 20: Verhalten des Blutdrucks unter der Bromocriptintherapie

Zeitraum	Anstieg	Abfall	keine Änderung	Gesamtzahl
vor CB 154-1 Mo CB	n= 19	n=25	n = 11	n = 55
vor CB-2 Mo CB	n=23	n=20	n = 9	n = 52
vor CB-3 Mo CB	n=17	n=13	n = 12	n = 42
vor CB-Ende CB	n= 5	n= 9	n = 2	n = 16

Betrachtet man den gesamten Behandlungszeitraum (Status vor Therapiebeginn - Status bei Therapieende) so ergaben sich keine Blutdruckänderungen bei n = 13 Personen, ein Anstieg von durchschnittlich 17,6 mm Hg $\pm$ 14,9 mm Hg des systolischen Drucks bei n = 20 Personen und ein mittlerer Abfall bei n = 29 Personen von 17,3 mm Hg $\pm$ 12,3 mm Hg. Die Schwankungen nach oben und unten sind also nicht sehr groß. Einen Abfall des Blutdrucks von mehr als 20 mm Hg gab es nur in drei Fällen. Bei einem dieser drei war vor der Therapie der Blutdruck mit 180/70 deutlich erhöht. Er sank auf 110/70 (Nr. 44). Im zweiten Fall (Nr. 27) sank der Blutdruck von 135/80 auf 100/80 und im dritten Fall von 115/65 auf 90/60. Die Patientin mit einem Blutdruck von anfangs 180/70 brach die Therapie ohne Begründung nach zwei Monaten ab, während im 2. und 3. Fall die Behandlung drei bzw. vier Monate umfaßte. Im 2. Fall (Sinken von 135/80 auf 110/70) traten zusätzliche Nebenwirkungen wie Obstipation und Erbrechen auf, die während der ganzen Behandlungsdauer anhielten. Im 3. Fall zeigten sich keine subjektiv bemerkbaren Nebenwirkungen.

Sieben Frauen hatten bereits vor der Therapie einen systolischen Druck von weniger als 100 mm Hg. Bei fünf von ihnen kam es zu einem Anstieg, bei einer zeigte sich

keine Änderung, bei der siebten trat eine leichte Blutdrucksenkung auf (90/60 auf 85/50).

War der Blutdruck vor der Therapie erhöht (3 Fälle), normalisierte er sich unter der Therapie.

Fall 1: vor Therapie 180/70 - Therapieende 110/70,
Fall 2: vor Therapie 140/80 - Therapieende 120/80,
Fall 3: vor Therapie 140/80 - Therapieende 120/70.

Fall 2 erhielt während einer Gesamttherapiedauer von 11 Monaten in den letzten drei Monaten nur noch 1/4 Tablette = 0,625 mg/Tag. Unter dieser Dosis kam es dann zu einem Wiederanstieg des Blutdrucks auf 180/110.

Bei zwei Patientinnen kam es zu einer Blutdruckerhöhung von mehr als 20 mm Hg. Beide hatten zuvor einen niedrigen Blutdruck von 90/60, bzw. 80/60. Der Blutdruck der ersten Patientin stieg an auf 120/80, und sie klagte nicht über irgendwelche Nebenwirkungen, während es im zweiten Fall zu einer Erhöhung von 80/60 auf 150/70 kam, die erstmals nach zwei Monaten auftrat und persistierte. Während dieser Zeit litt die Patientin an Übelkeit und Kreislaufbeschwerden, die in Intervallen auftraten.

Abschließend läßt sich also feststellen, daß bei einer Dosis von 2 x 2,5 mg/Tag in den meisten Fällen mit dem Auftreten von Nebenwirkungen - meist Übelkeit - zu rechnen ist. Die Beschwerden, die meist schwach und von kurzer Dauer sind, gehen bei weiterer Behandlung zurück, trotz gesteigerter Dosis.

Die Auswirkungen auf Gewicht und Blutdruck sind uneinheitlich und erscheinen dosisunabhängig. Erfreulicherweise traten die Gewichtsverluste größtenteils bei leicht übergewichtigen Frauen auf, während von neun untergewichtigen Patientinnen acht zunahmen.

Blutdruckschwankungen unter Bromocriptin betragen selten mehr als 20 mm Hg. Sowohl erniedrigter als auch erhöhter Blutdruck werden im Sinne einer Normalisierung beeinflußt.

3.4.9. Kombinationsbehandlung mit Bromocriptin und Dyneric

Bei neun Frauen, bei denen die Ovulationsauslösung mit Bromocriptin nur unbefriedigend oder gar nicht gelang, erhielten über unterschiedliche Zeiträume zusätzlich zu dem Prolaktinhemmer Clomiphen-Citrat in unterschiedlicher Dosierung. Bei einem Fall von Oligomenorrhoe kam es dabei im zweiten Zyklus der Kombinationsbehandlung zu einer Konzeption. Vor der Bromocriptintherapie war diese Frau etwa ein Jahr lang mit Dyneric behandelt worden, wobei ovulatorische Zyklen mit ausreichender Lutealphase mit solchen mit Corpus luteum Insuffizienz wechselten.

Bei drei Patientinnen, die unter Bromocriptin allein keinen ausreichenden Therapieerfolg aufwiesen, brachte die Kombinationsbehandlung genügend lange Corpus luteum Phasen. Bei zwei von ihnen folgte der Kombinationsbehandlung wieder eine alleinige Gabe von 2 x 1 Tablette Bromocriptin, die nun auch ein zufriedenstellendes Ergebnis brachte.

In den anderen fünf Fällen führte auch eine kombinierte Therapie nicht zum Ziel.

3.5. Rezidive nach Absetzen von Bromocriptin

Soweit die Patientinnen sich nach dem Versuch der Ovulationsauslösung mit Bromocriptin in der Klinik weiter behandeln ließen, konnte auch die Frage der Rezidive nach Therapieabschluß verfolgt werden.

Totalrezidive gab es in 12 Fällen, ein Teilrezidiv in dem Sinn, daß entweder die Galaktorrhoe oder die Amenorrhoe wieder auftraten, fand sich bei sechs Frauen. Eine Frau, die vor der Behandlung an einer Corpus luteum Insuffizienz litt, hatte im Anschluß an die Behandlung einen monophasischen Zyklus. Bei Patientin Nr. 60, die zuvor eine Corpus luteum Insuffizienz mit Galaktorrhoe zeigte, persistierte post partum die Galaktorrhoe und nach zunächst spontaner Periode kam es dann zusätzlich zu einer Amenorrhoe.

Bei Patientin Nr. 47 kam es in dem Zyklus, der auf das Absetzen von Bromocriptin folgte, trotz Verhütungsmaßnahmen zu einer Gravidität.

Eine Messung der hPRL-Konzentration nach beendeter Therapie wurde bei 17 Frauen durchgeführt. Bei 11 waren die hPRL-Konzentrationen bereits innerhalb der ersten vier Wochen wieder angestiegen. Bemerkenswert sind dabei drei Fälle, bei denen die Messung vor Therapie normoprolaktinämische Werte ergab, nach der Therapie aber hyperprolaktinämische.

Tabelle 21 bringt die Werte dieser drei Fälle (siehe S.83).

Tab. 21: Prolaktinkonzentrationen vor und nach Therapie bei drei anfangs normoprolaktinämischen Frauen

Patientin	Prolaktin in ng/ml		
	vor Therapie	Therapieende	nach Therapie
Nr. 67	7	4,5	34
Nr. 75	5	0,1	20
Nr. 78	2	6,4	39

Patientin Nr. 67: CLI
Patientin Nr. 75 und 78: Stein-Leventhal-Syndrom

Bei diesen Patientinnen wurden die Prolaktinkonzentrationen zweimal vor Therapie bestimmt, so daß die Normoprolaktinämie vor Behandlung als gesichert angesehen werden darf und die Steigerung der hPRL-Konzentrationen auf hyperprolaktinämische Werte nach Absetzen der Medikation auf einen möglichen Rebound-Effekt hindeutet.

4. Diskussion

Bei der Behandlung von normo- und hyperprolaktinämischen anovulatorischen Syndromen mit CB 154 konnten bei unserem Patientengut zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Eine Auslösung von Menses gelang bei n = 46 Frauen, das entspricht 58,2%. Nicht bei allen von ihnen konnte auch eine Ovulation induziert werden, sondern dies gelang nur bei n = 39 (49,4%). 18 Graviditäten traten auf (22,8%).

Bei hyperprolaktinämischen Erkrankungen gab es eine höhere Ansprechbarkeit als bei normoprolaktinämischen. Bei Hyperprolaktinämie (n = 39) gelang die Auslösung der Menses bei 66,6%, bei Normoprolaktinämie (n = 40) bei 50%. Eine Ovulation konnte in 61,5% der hyperprolaktinämischen und 37,5% der normoprolaktinämischen Fälle induziert werden. Eine Gravidität trat bei 16 der hyperprolaktinämischen Patientinnen (41%), aber nur bei 2 der normoprolaktinämischen (5%) auf. Dieses Ergebnis ist in etwa vergleichbar mit dem von Seppälä et al. (121), die in 50% der normo- und 57% der hyperprolaktinämischen Fälle einen Zyklus restituieren konnten. Allerdings legen unsere Ergebnisse nahe, generelle Erfolgsbilanzen bei normoprolaktinämischen Erkrankungen daraufhin zu befragen, ob hier auch Ovulationen ausgelöst werden konnten, bzw. ob bei bestehendem Kinderwunsch nun tatsächlich eine Gravidität induziert werden konnte. Gerade hinsichtlich der Herbeiführung einer Gravidität scheint eine Medikation mit Bromocriptin bei normoprolaktinämischen Zyklusstörungen nicht sehr wirksam. Auch van der Steeg et al. (124), die ja von einer Erfolgsquote von 74% berichten, konnten keine Schwangerschaft auslösen. Und während die Genese der Erkrankungen in unserem Patientengut unterschiedlich ist, beziehen sich seine Ergebnisse lediglich auf anovulatorische Erkrankungen, die post pill auftraten.

In unserem Patientengut waren acht der normoprolaktinämischen Amenorrhoen post pill. Vier Frauen entwickelten wieder einen Zyklus. Eine wurde schwanger, die zweite hatte ovulatorische Zyklen, bei der dritten und vierten blieb es bei anovulatorischen Menses. Bei unserem Patientengut sprachen also post pill auftretende Amenorrhoen auch nicht besser auf Bromocriptin an als die anderer Genese.

Die Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Prolaktinämie wurde überlagert von der Abhängigkeit von der gestellten Diagnose.

Am besten reagierten Patientinnen mit Amenorrhoe-Galaktorrhoe Syndrom auf die Behandlung, während Patientinnen mit Amenorrhoe ohne Galaktorrhoe, welcher Genese auch immer, kaum reagierten. Nur bei 2 von 16 konnten überhaupt Menses ausgelöst werden; eine Ovulation oder Schwangerschaft gab es überhaupt nicht. Bessere Ergebnisse erzielten Strauch et al. (125), die bei 17 von 22 amenorrhöischen Patientinnen ohne Galaktorrhoe einen Zyklus restituieren konnten. Allerdings waren alle Patientinnen hyperprolaktinämisch. Jacobs et al. (54) konnten bei 12 von 15 gleich gelagerten Fällen eine Ovulation herbeiführen; allerdings war auch hier die Ausgangslage hyperprolaktinämisch. Auch die vier von Franks et al. (35) mit Bromocriptin behandelten Fälle von funktioneller Amenorrhoe ohne Galaktorrhoe waren hyperprolaktinämisch. In unserem Patientenkollektiv aber lag vorwiegend Normoprolaktinämie vor (12 von 16). Die Menses konnten allerdings gerade bei Frauen mit normalem Prolaktinspiegel ausgelöst werden. Trotzdem muß man wohl davon ausgehen, daß der für den Therapieerfolg entscheidende Parameter nicht die fehlende Galaktorrhoe ist, sondern eben doch die prolaktinämische Ausgangslage. Daß in unserem Patientengut der begrenzte Erfolg gerade bei normoprolaktinämischen Patientinnen auftrat, dürfte zufällig sein.

Auch die Tatsache, daß post pill Amenorrhoen mit und ohne Galaktorrhoe (sechs von sieben Amenorrhoen ohne Galaktorrhoe waren post pill) sich anamnestisch glichen, spricht gegen das Bestehen einer Galaktorrhoe als Kriterium für den Therapieerfolg. Zwar gab es bei den post pill auftretenden Syndromen eine kürzere Erkrankungsdauer als bei den Amenorrhoen allein, doch war der Unterschied nicht signifikant. Auch sonst erwies sich der Therapieerfolg als nicht abhängig von der Krankheitsdauer.

Auch die primären Amenorrhoen sprachen nur schlecht auf die Therapie an. In den sechs Fällen mit Hyperprolaktinämie (vgl. Anhang S. 89) konnte nicht einmal eine Blutung erzielt werden, während es hingegen bei zwei Frauen mit normalen Prolaktinwerten zu anovulatorischen Blutungen kam. Allerdings lagen die hPRL-Konzentrationen mit 12 ng/ml und 13 ng/ml nahe an der Grenze zur Hyperprolaktinämie, und es fragt sich, ob nicht weitere Prolaktinbestimmungen nicht doch höhere Serumkonzentrationen ergeben hätten. Beide Patientinnen erwiesen sich im LRH-Test als normogonadotrop mit uneingeschränkter Stimulierbarkeit der Hypophyse. Hierin und im vielleicht doch erhöhten Prolaktinspiegel könnte die Voraussetzung für den allerdings auch nur eingeschränkten Therapieerfolg zu suchen sein.

Ein geradezu paradoxes Ergebnis fand sich bei der dritten primären Amenorrhoe, die auf die Therapie ansprach. Bei normogonadotroper Ausgangslage kam es zu einer Zyklusrestitution während der Medikation und zu einer Gravidität n a c h Absetzen der Medikation.

Diesem Fall aber stehen die anderen Ergebnisse der Bromocriptintherapie bei primären Amenorrhoen gegenüber, so daß man - insgesamt gesehen - zweifeln kann, ob CB 154 bei diesem Krankheitsbild indiziert ist.

Bei der Corpus luteium Insuffizienz war der Therapieerfolg dagegen äußerst befriedigend. Bei 16 von 18 Frauen kam es zu ausreichenden Lutealphasen. Kein Unterschied bestand dabei zwischen den Gruppen CLI ohne - CLI mit Galaktorrhoe, was ebenfalls gegen eine Galaktorrhoe als maßgebliches Kriterium für den Therapieerfolg spricht. Auch eine Abhängigkeit von der Prolaktinämie ließ sich hier nicht nachweisen. Unterschiedslos konnte eine Verlängerung der Lutealphase und eine Steigerung der Progesteronwerte beobachtet werden. Tyson et al. (138) fanden diese Resultate zuvor bei hyperprolaktinämischen Corpus luteum Insuffizienzen. Obgleich sich hier also kein Unterschied in der Ansprechbarkeit auf CB 154 in Bezug auf die Zyklusnormalisierung nachweisen läßt, bleibt doch festzustellen, daß Schwangerschaften nur bei hyperprolaktinämischen Patientinnen auftraten, so daß der Prolaktinspiegel auch hier in Bezug zum Behandlungserfolg zu bringen ist.

Über Behandlungserfolge mit Bromocriptin beim Stein-Leventhal-Syndrom berichten Thorner et al. (130). Allerdings beziehen sie sich ausschließlich auf hyperprolaktinämische Patientinnen. Von unseren 7 Patientinnen wurden zwei schwanger; eine davon hatte normale Prolaktinspiegel. Eine dritte -normoprolaktinämische - Patientin entwickelte normale Zyklen.

Man kann also abschließend festhalten, daß die klinische Diagnose gleichzeitig einen Hinweis auf die Prognose für eine Therapie mit CB 154 beinhaltet. Entscheidendes Kriterium aber scheint - abgesehen von der primären Amenorrhoe - die prolaktinämische Ausgangslage zu sein.

Einen wichtigen Hinweis für die Prognose bedeutet auch das Ergebnis des LRH-Rests. Finden sich hier Normogonadotropie und intakte Stimulierbarkeit der Hypo-

physe, so ist die Hoffnung auf einen Therapieerfolg berechtigt. Hier decken sich unsere Beobachtungen mit denen von Jacobs et. al. (55).

In zwei Fällen kam es bei unserem Patientengut zu einer vorübergehenden Initiation eines Zyklusgeschehens. Die Blutung trat jeweils bei einer Dosis von 7,5 mg/Tag auf und sistierte trotz Dosiserhöhung auf 10 mg/Tag wieder. Der Gedanke liegt nahe, daß hier vielleicht eine zu hohe Dosis angewandt wurde. Bei Patientin Nr.53 könnte dadurch eine Hypoprolaktinämie ausgelöst worden sein, (hPRL zuletzt 0,3 ng/ml), die eben wieder zu einer Störung des Zyklusgeschehens führte (vgl. auch Schulz et al., 115, 116). Dies trifft aber keinesfalls bei Fall 2 zu (Patientin Nr. 76), da hier der Prolaktinspiegel bei Steigerung von 7,5 mg auf 10 mg/Tag wieder anstieg! von 2 auf 8 ng/ml. Hier müßte man als mögliche Ursache eher eine mangelnde Hemmung der Prolaktinsekretion in Betracht ziehen, so daß eine Dosis von 10 mg/Tag zumindest nicht generell als zu hoch angesehen werden kann.

Erste Behandlungserfolge traten bei unseren Patientinnen bereits in der 2. Woche auf. Dabei waren die ersten Zyklen überwiegend anovulatorisch oder hatten keine ausreichende Lutealphase. Dies stimmt mit den von Schulz (117) und Rjosk (103) berichteten Erfahrungen überein.

Die früheste Schwangerschaft wurde nach 37-tägiger Therapie festgestellt. Außerdem fanden sich im 2. Zyklus drei weitere Schwangerschaften (46, 56, 56 Tage). Die meisten Schwangerschaften ließen sich aber erst nach mehr als achtwöchiger Therapie erzielen. Schulz (117) und Bohnet et al. (13) weisen darauf hin, daß es unter Umständen lange Latenzzeiten hinsichtlich der Ansprechbarkeit auf CB 154 geben kann. Dies ließ sich auch bei unserem Patientengut nachweisen, allerdings nur bei zwei von 46 Therapieerfolgen.

Insgesamt gesehen, besteht kaum noch Hoffnung auf eine Reaktion auf das Medikament, wenn diese nicht innerhalb von 12 Wochen eintritt.

So notwendig also eine sich über mehrere Zyklen erstreckende Behandlung ist, um eine volle Zyklusrestitution zu erreichen, so sinnlos erscheint es, dies über 12 Wochen hinaus fortzusetzen, wenn bis dahin keine Reaktion vorliegt. Unsere Ergebnisse weisen sogar auf eine kürzere Frist hin. Nach acht Wochen steigt bei uns die Erfolgskurve kaum noch an, so daß zu überlegen ist, ob nicht bereits nach dieser Frist die Therapie abgebrochen werden sollte, wenn bis dahin keine Reaktion vorliegt.

Der Erfolg in der Behandlung der Galaktorrhoe stieg bei längerfristiger Therapie (bis 12 Wochen) auf mehr als das Doppelte an. Nach vier Wochen lag er bei 40%, nach 12 Wochen bei 85%. Hier erweist sich also eine Langzeitbehandlung ebenfalls als sinnvoll (vgl. auch Leyendecker et al., 75).

Mit dem Wiederauftreten der Menses läßt sich auch zunehmend ein Östrogeneffekt nachweisen. Begleitet ist er von einem Anstieg der E_2-Konzentrationen im Serum. Auch die Serumprogesteronkonzentrationen steigen mit Wiederauftreten der Menses. Ein direkter Einfluß des Bromocriptin auf die beiden Hormone kann jedoch ausgeschlossen werden, da dieser Anstieg nur beobachtet werden kann, wenn eine Zyklusrestitution eingetreten ist. Bei Therapiemißerfolgen ändern sich die Serumhormonkonzentrationen von Progesteron und E_2 nicht. (vgl. auch 108, 125, 127, 128).

In Bezug auf LH fanden andere Autoren entweder einen Anstieg (102, 103, 25) oder keine Änderung (118). Auch bei uns ergab sich keine Änderung in der durchschnittlichen LH-Konzentration, wenn die Behandlung erfolgreich war. Bei Mißerfolgen hingegen sanken! die

LH-Spiegel zunächst ab und erholten sich erst nach zweimonatiger Therapie wieder. Lachelin et al. (68) fanden ein solches Absinken der LH-Spiegel unter CB 154 bei sechs hyperprolaktinämischen Frauen und werten dies als einen Hinweis auf die dopaminerge Kontrolle der hypophysären LH-Sekretion.

Einen FSH-Anstieg gab es bei unserem Patientengut nicht.

Die Serumprolaktinkonzentration war bereits nach 4 -wöchiger Therapie signifikant gesunken, erreichte aber bei sehr hohen Anfangskonzentrationen nicht das normale Niveau. Dies berichtet auch Rjosk (103).

Die erste Antwort auf die Medikation war i.a. unter einer Dosis von 5 mg/Tag zu verzeichnen, jedoch waren zur Ovulationsauslösung und zur Induzierung von Graviditäten meist Dosen von 7,5 mg/Tag bis 10 mg/Tag nötig.

Bei der CLI war eine Verlängerung der Lutealphase in der Regel durch Gabe von 5 mg/Tag zu erreichen, und auch zur Erzielung einer Schwangerschaft scheint diese Dosis hier zu genügen. Zwar gab es nur drei Schwangerschaften bei n = 18 Patientinnen. Da aber bei den anderen Patientinnen trotz Dosiserhöhung keine Gravidität auftrat, obgleich bei 16 Frauen Kinderwunsch bestand, scheint hier mit Dosiserhöhungen kaum etwas zu erreichen zu sein. Ist der Kinderwunsch sehr intensiv, kann aber auch hier die Tagesdosis gesteigert werden, ohne daß besondere Komplikationen befürchtet werden müßten, da es nach unseren Erfahrungen auch bei Dosiserhöhungen nicht zu einer Zunahme der Nebenwirkungen kommt, wie Schulz (117) meint. Denn, hatten sich die Patientinnen erst einmal an die Medikation gewöhnt, traten auch bei Dosissteigerungen keine neuen Nebenwirkungen auf.

Bei 5mg/Tag kam es bei 2/3 der Fälle zu Nebenwirkungen. Aber da sie i.a. nur kurz und nicht intensiv waren, scheint es nicht nötig zu sein, allgemein mit einer noch niedrigeren Dosis von evtl. nur 1,25 mg/Tag zu beginnen, wie Thorner et al. (130) es vorschlagen.

Als eine häufige Nebenwirkung am Beginn der Therapie nennen Besser et al.(8) die Blutdrucksenkung. Wir fanden keine einheitliche Auswirkung auf den Blutdruck. Dosisunabhängig gab es Schwankungen nach oben und unten, die meist nicht über 20 mm Hg hinausgingen. Hypertension wie Hypotension wurden im Sinne einer Normalisierung beeinflußt. Wir konnten auch nicht feststellen, wie Schulz (117), daß bei Frauen mit hypotoner Ausgangslage mit verstärkten Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Neben Blutdruckschwankungen traten Gewichtsschwankungen auf. 52,7% der Probandinnen nahm zu, 44,6% nahmen ab, im Durchschnitt um 1,55 kg. Dabei trat das erfreuliche Ergebnis auf, daß die Gewichtsabnahme fast ausschließlich bei übergewichtigen Frauen auftrat, es bei Patientinnen mit anorektischer Reaktion bis auf eine Ausnahme jedoch zu einer Gewichtszunahme kam.

Insgesamt bestätigt also auch unser Test die gute Verträglichkeit von Bromocriptin.

Vor Therapie stellten wir fest, daß bei unseren Patientinnen kaum eine Ansprechbarkeit auf Clomiphen bestand. Dies entspricht den Beobachtungen anderer Autoren (37, 77, 78, 114, 133). Hirvonen et al. (49) stellten 1976 fest, daß Patientinnen,die weder auf Clomiphen noch auf Bromocriptin allein ansprachen, auf die Kombination beider Substanzen mit dem Wiederauftreten der Menses antworteten (5 von 6). Bei zwei Patientinnen kam es auch zu einer Ovulation. Die Verfasser folgern daraus, daß die Prolaktinsuppression möglicherweise die Ansprechbarkeit auf Clomiphen stimulieren könne und empfehlen diese Kombinationsbehand-

lung für die Therapie der weiblichen Infertilität. Auch bei uns führte die gleichzeitige Gabe von Clomiphen und Bromocriptin in vier von neun Fällen zu positiven Ergebnissen, so daß der Versuch einer kombinierten Behandlung in der Tat sinnvoll sein kann, wenn weder Clomiphen noch Bromocriptin allein zum Ziele führen.

Wird die Therapie mit Bromocriptin abgesetzt, oder haben die Frauen entbunden und wird keine neue Bromocriptinbehandlung eingeleitet, kommt es zu Rezidiven. Nur in seltenen Einzelfällen kann durch die Substanz eine endgültige Zyklusrestitution erreicht werden. Tyson et al. (137) beschreiben eine solch dauerhafte Zyklusrestitution, während die meisten Autoren über das Auftreten von Rezidiven berichten (14, 21, 30, 66, 75, 76, 103, 117, 121). Es wird auch darauf hingewiesen, daß es nach Absetzen von CB 154 zu einem Wiederanstieg der Serumprolaktinspiegel kommt. Wir konnten nicht nur einen solchen Wiederanstieg feststellen, sondern bei drei ehemals normoprolaktinämischen Patientinnen fanden sich nach Absetzen der Bromocriptintherapie erhöhte Serumkonzentrationen. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß es nach Absetzen des Medikaments zu einem Rebound-Effekt kommen kann. Ein solcher Effekt wäre eventuell zu vermeiden, wenn man durch langsame Reduktion der Dosis ein Ausschleichen vornähme.

Zusammenfassung

1. Die Wirksamkeit von Bromocriptin in der Behandlung von Amenorrhoen unterschiedlicher Genese und Zyklusstörungen, wie CLI, Oligomenorrhoe und Anovulation wurde an einem Patientengut von 79 Patientinnen geprüft. 39 Patientinnen waren hyperprolaktinämisch.

2. Vor Therapiebeginn standen neben der gynäkologischen Untersuchung ein Gestagentest, ein Clomiphentest und bei den Amenorrhoen auch ein LRH-Test. Ebenso wurde ein Hormonstatus mit der Bestimmung von Prolaktin, Progesteron, E_2, LH und FSH erstellt. In 61 Fällen wurden auch die 17-Ketosteroide im Harn bestimmt. RR und das Gewicht wurden ebenfalls vor Therapie gemessen.

3. Die Therapie erstreckte sich in der Regel über drei Monate. Die Dosis betrug in den ersten vier Wochen 5mg/Tag, in den folgenden vier Wochen 7,5 mg/Tag und in den letzten vier Wochen 10 mg/Tag. Eine Dosissteigerung wurde jedoch nur dann vorgenommen, wenn mit der bereits angewandten Dosis kein oder nur ein unzureichender Effekt erzielt wurde.

4. Während der Therapie wurden die Patientinnen in vierwöchigen Intervallen untersucht und nach Nebenwirkungen befragt. RR und Gewicht wurden überprüft und die Serumhormonkonzentrationen von Prolaktin, Progesteron und E_2, LH und FSH wurden bestimmt. Die Patientinnen führten während der Therapie eine Basaltemperaturkurve.

5. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Bromocriptin ergab sich eine Abhängigkeit von der Diagnose. Am besten sprachen sekundäre Amenorrhoen mit Galaktorrhoe - gleich welcher Genese - und Corpus luteum-

Insuffizienzen an. Kaum ansprechbar erschienen sekundäre Amenorrhoen ohne Galaktorrhoe und primäre Amenorrhoen.

6. Bei hyperprolaktinämischen Patientinnen war der volle Therapieerfolg (i.e. ovulatorische Zyklen oder Graviditat) fast doppelt so groß (61,5%) wie bei normoprolaktinämischen Patientinnen (37,5%). Die sekundären Amenorrhoen waren überwiegend normoprolaktinämisch.

7. Ein Ansprechen auf die Therapie ergab sich bei 35,4% der Frauen innerhalb von vier Wochen. Nach 12 Wochen hatten insgesamt 54,4% reagiert. Eine Fortsetzung der Therapie über 12 Wochen hinaus steigerte den Gesamttherapieerfolg nur noch um 3,8%.

8. Die Galaktorrhoe sistierte bei 40% der Fälle nach vierwöchiger Therapie. Nach 12-wöchiger Therapie lag der Erfolg bei 85%.

9. Zur Auslösung oder Normalisierung des Zyklus genügte in 29 Fällen eine Dosis von 5 mg/Tag; 14 Patientinnen sprachen erst bei 7,5 mg/Tag und drei erst bei 10 mg/Tag an. Die ersten Zyklen waren i.a. anovulatorisch, oder es trat CLI auf. Graviditäten gab es in 12 von 18 Fällen erst unter einer Dosis von 7,5 bzw. 10 mg/Tag. 33 Patientinnen sprachen nicht auf die Therapie an.

10. Die durchschnittliche hPRL-Konzentration war bereits nach einem Monat signifikant niedriger als vor Therapie, und zwar sowohl bei hyper- wie normoprolaktinämischen Patientinnen und unabhängig davon, ob eine Blutung auftrat oder nicht.

11. Die Serumhormonkonzentrationen von Progesteron und E_2 stiegen nur, wenn auch klinisch eine positive Reaktion auf Bromocriptin vorlag.

12. Bei FSH fanden sich keine signifikanten Änderungen der Serumhormonkonzentration. Die LH-Konzentrationen waren jedoch bei Therapiemißerfolgen nach vier und acht Wochen signifikant n i e d r i g e r als vor der Therapie und stiegen erst dann wieder an. Bei Therapieerfolgen fanden sich keine Änderungen in der LH-Konzentration.

13. Die Nebenwirkungen waren i.a. von kurzer Dauer und geringer Intensität und traten bei 54% der Patientinnen in den ersten vier Wochen auf. Die Quote sank trotz steigender Dosis auf 20,6% nach 12-wöchiger Therapie.

RR und Gewicht wurden im Sinne einer Normalisierung beeinflußt.

14. Soweit verfolgbar kam es nach Absetzen von Bromocriptin zu Rezidiven - mit einer Ausnahme. Bei einer Patientin kam es nach Absetzen von Bromocriptin im nächstfolgenden Zyklus zu einer Schwangerschaft. Es handelte sich dabei um eine normoprolaktinämische primäre Amenorrhoe.

15. Bei drei Patientinnen lagen nach Abschluß der Therapie hyperprolaktinämische hPRL-Konzentrationen vor, während die hPRL-Konzentration vor Therapie im normoprolaktinämischen Bereich lag.

Prolaktinwerte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
A.-G.				
Nr. 1	79	6	4	0
Nr. 2	43	37	44	grav.
Nr. 3	35	4	8	13
Nr. 4	53	29	grav.	grav.
Nr. 5	72	17	12	5
Nr. 6	39	2	2	1
Nr. 7	12	9	-	0
Nr. 8	102	19	grav.	grav.
Nr. 9	24	0	-	2
Nr.10	108	27	23	25
p.p.A.-G.				
Nr. 11	21	8	grav.	grav.
Nr. 12	28	0,3	0,8	grav.
Nr. 13	76	-	-	-
Nr. 14	5	0	0	0
Nr. 15	6	1	1	1
Nr. 16	28	-	-	-
Nr. 17	7	0,4	0	1
Nr. 18	59	81	12	3
Nr. 19	59	15	29	25
Nr. 79	12	9	-	-
S.-T.				
Nr. 20	384	3	0,8	grav.
Nr. 21	33	2	1	1
Nr. 22	62	17	2	20
Nr. 23	53	2	grav.	
A.o.G.				
Nr. 24	42	0	2	-
Nr. 25	4	0,2	0	-
Nr. 26	2	4	3	7
Nr. 27	0	0	0	-
Nr. 28	2	2	1	0,3
Nr. 29	4	0	5	2
Nr. 30	42	2	14	3

Prolaktinwerte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
Anorexie				
Nr. 31	5	2	-	-
Nr. 32	46	1	3	1
Nr. 33	20	1	1	0
Nr. 34	4	2	2	-
Nr. 35	6	1	1	0
Nr. 36	1	0	0,1	-
Nr. 37	6	-	2	1
Nr. 38	1	1	0,4	-
Nr. 39	10	3	11	0
Prim.Am.				
Nr. 40	20	29	2	1
Nr. 41	28	0	0	0
Nr. 42	26	0,4	0,3	0
Nr. 43	48	0	2	0
Nr. 44	5	0	-	-
Nr. 45	79	57	22	-
Nr. 46	2	3	-	-
Nr. 47	3	0,4	1	2
Nr. 48	17	4	1	-
Nr. 49	12	-	3	3
Nr. 50	13	3	2	16
Nr. 51	5	0,1	0	0
Nr. 52	0,2	0	0	0
Nr. 53	3	2	4	0,3
CLI-GAL.				
Nr. 54	8	4	1	1
Nr. 55	41	2	2	5
Nr. 56	34	28	-	9
Nr. 57	44	10	10	7
Nr. 58	4	1	1	2
Nr. 59	1	2	1	1
Nr. 60	20	5	grav.	grav.
Nr. 61	4	3	2	1
Nr. 62	8	2	4	2

Prolaktinwerte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
CLI-Gal.				
Nr. 63	34	6	4	-
Nr. 64	3	0	1	-
CLI o.G.				
Nr. 65	1,3	-	0,3	1
Nr. 66	17	2	0	1
Nr. 67	7	0	2	2
Nr. 68	4	1	2	2
Nr. 69	4	0,1	0	1
Nr. 70	8	3	11	11
Nr. 71	29	28	6	4
St.-L.				
Nr. 72	57	6	8	6
Nr. 73	5	2	2	4
Nr. 74	2	1	8	5
Nr. 75	18	18	11	1
Nr. 76	4	-	6	2
Nr. 77	6	0	0	0,3
Nr. 78	16	6	0,4	2

LH-Werte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
A.-G.				
Nr. 1	70	41	35	43
Nr. 2	288	241	427	grav.
Nr. 3	84	64	57	43
Nr. 4	21	26	grav.	grav.
Nr. 5	49	33	36	34
Nr. 6	37	33	39	55
Nr. 7	141	86	-	129
Nr. 8	47	45	grav.	grav.
Nr. 9	34	30	-	47
Nr.10	8	44	42	23
p.p.A.-G.				
Nr. 11	46	75	grav.	grav.
Nr. 12	112	748	804	grav.
Nr. 13	17	-	-	-
Nr. 14	37	200	30	48
Nr. 15	27	34	80	58
Nr. 16	-	-	-	-
Nr. 17	318	-	204	75
Nr. 18	40	78	63	71
Nr. 19	18	67	65	40
Nr. 79	-	95	-	-
S.-T.				
Nr. 20	40	23	45	grav.
Nr. 21	0	24	25	21
Nr. 22	28	37	-	194
Nr. 23	73	15	grav.	grav.
A.o. G.				
Nr. 24	30	37	22	-
Nr. 25	19	6	13	-
Nr. 26	23	27	43	58
Nr. 27	27	0	31	30
Nr. 28	40	25	107	21
Nr. 29	17	-	38	81
Nr. 30	58	65	62	56

LH-Werte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
Anorexie				
Nr. 31	54	92	-	-
Nr. 32	27	40	28	27
Nr. 33	11	16	14	0
Nr. 34	42	32	29	-
Nr. 35	33	15	46	24
Nr. 36	10	87	33	-
Nr. 37	47	-	40	43
Nr. 38	34	93	0	-
Nr. 39	28	22	21	47
Prim.Am.				
Nr. 40	10	9	14	19
Nr. 41	31	19	26	22
Nr. 42	125	100	90	123
Nr. 43	0	14	0	9
Nr. 44	21	27	35	-
Nr. 45	89	62	74	42
Nr. 46	198	127	-	-
Nr. 47	58	67	45	106
Nr. 48	16	16	30	-
Nr. 49	43	-	57	104
Nr. 50	55	181	190	68
Nr. 51	6	24	44	17
Nr. 52	43	22	22	17
Nr. 53	36	37	66	60
CLI-Gal.				
Nr. 54	71	40	73	45
Nr. 55	49	46	41	595
Nr. 56	27	28	-	36
Nr. 57	82	48	101	26
Nr. 58	52	75	43	69
Nr. 59	228	59	39	55
Nr. 60	61	439	grav.	grav.
Nr. 61	53	59	41	26
Nr. 62	66	15	16	14

LH-Werte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
CLI-Gal.				
Nr. 63	68	30	167	-
Nr. 64	33	25	62	-
CLI o.G.				
Nr. 65	190	45	73	75
Nr. 66	354	82	40	75
Nr. 67	45	47	50	57
Nr. 68	10	10	46	36
Nr. 69	37	47	100	51
Nr. 70	47	86	258	28
Nr. 71	40	141	100	51
St.-L.				
Nr. 72	90	57	45	48
Nr. 73	79	186	166	249
Nr. 74	109	87	177	169
Nr. 75	601	142	172	513
Nr. 76	191	-	198	280
Nr. 77	102	56	97	199
Nr. 78	134	197	290	135

FSH-Werte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
A.-G.				
Nr. 1	113	166	283	257
Nr. 2	226	-	400	grav.
Nr. 3	455	391	383	276
Nr. 4	150	231	grav.	grav.
Nr. 5	208	164	210	183
Nr. 6	96	205	292	306
Nr. 7	268	184	-	187
Nr. 8	280	272	grav.	grav.
Nr. 9	354	281	-	293
Nr.10	-	205	123	136
p.p.A.-G.				
Nr. 11	230	390	grav.	grav.
Nr. 12	338	81	154	grav.
Nr. 13	77	-	-	-
Nr. 14	138	216	10	116
Nr. 15	0	241	165	249
Nr. 16	231	-	-	-
Nr. 17	268	20	174	92
Nr. 18	92	233	304	210
Nr. 19	16	335	223	72
Nr. 79	-	203	-	-
S.-T.				
Nr. 20	207	256	266	grav.
Nr. 21	0	26	41	37
Nr. 22	329	410	-	218
Nr. 23	68	30	grav.	grav.
A.o.G.				
Nr. 24	96	135	221	180
Nr. 25	9	9	198	-
Nr. 26	128	355	290	225
Nr. 27	21	0	163	174
Nr. 28	77	241	284	180
Nr. 29	290	247	60	195
Nr. 30	333	191	272	366

FSH-Werte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
Anorexie				
Nr. 31	49	105	-	-
Nr. 32	96	100	97	164
Nr. 33	22	16	19	2
Nr. 34	237	91	78	-
Nr. 35	78	62	269	176
Nr. 36	107	276	213	-
Nr. 37	352	-	294	253
Nr. 38	118	192	122	-
Nr. 39	148	279	314	192
Prim.Am.				
Nr. 40	0	0	0	0
Nr. 41	0	48	113	154
Nr. 42	107	150	125	123
Nr. 43	0	0	0	0
Nr. 44	0	0	0	-
Nr. 45	517	566	553	105
Nr. 46	150	187	-	-
Nr. 47	333	181	236	-
Nr. 48	288	258	384	-
Nr. 49	182	-	155	230
Nr. 50	274	176	292	275
Nr. 51	0	16	49	40
Nr. 52	228	0	0	0
Nr. 53	56	66	393	277
CLI-Gal.				
Nr. 54	167	440	390	120
Nr. 55	118	17	8	210
Nr. 56	70	0	-	81
Nr. 57	229	148	261	109
Nr. 58	37	264	80	18
Nr. 59	367	321	217	201
Nr. 60	261	205	grav.	grav.
Nr. 61	286	403	321	211

FSH-Werte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
CLI-Gal.				
Nr. 62	329	80	12	16
Nr. 63	141	7	-	-
Nr. 64	103	131	166	-
CLI o.G.				
Nr. 65	263	0	263	287
Nr. 66	356	170	134	71
Nr. 67	50	267	204	306
Nr. 68	0	139	225	157
Nr. 69	53	352	192	63
Nr. 70	147	369	186	97
Nr. 71	57	264	38	248
St.-L.				
Nr. 72	92	62	466	35
Nr. 73	132	215	360	338
Nr. 74	173	132	241	218
Nr. 75	247	101	245	180
Nr. 76	121	-	271	196
Nr. 77	378	229	435	322
Nr. 78	264	220	289	306

E_2-Werte in pg/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
A.-G.				
Nr. 1	12	17	23	18
Nr. 2	19	222	501	grav.
Nr. 3	26	45	70	120
Nr. 4	13	69	grav.	grav.
Nr. 5	22	56	47	161
Nr. 6	59	202	48	187
Nr. 7	46	57	-	114
Nr. 8	29	86	grav.	grav.
Nr. 9	17	381	-	16
Nr.10	114	23	4	0
p.p.A.-G.				
Nr. 11	14	224	grav.	grav.
Nr. 12	138	190	122	grav.
Nr. 13	159	-	-	-
Nr. 14	65	383	228	71
Nr. 15	228	217	137	233
Nr. 16	13	-	-	-
Nr. 17	70	66	79	178
Nr. 18	45	44	101	47
Nr. 19	25	71	12	34
Nr. 79	-	45	-	-
S.-T.				
Nr. 20	10	94	137	grav.
Nr. 21	7	27	20	42
Nr. 22	43	40	-	118
Nr. 23	32	251	grav.	grav.
A.o.G.				
Nr. 24	60	22	80	62
Nr. 25	27	30	30	-
Nr. 26	34	28	14	43
Nr. 27	19	-	14	16
Nr. 28	76	43	72	30
Nr. 29	18	-	44	69
Nr. 30	26	47	51	42

E_2-Werte in pg/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
Anorexie				
Nr. 31	72	37	-	-
Nr. 32	42	53	64	38
Nr. 33	38	25	37	15
Nr. 34	42	77	102	-
Nr. 35	54	39	54	46
Nr. 36	47	119	54	-
Nr. 37	39	-	39	34
Nr. 38	42	17	20	-
Nr. 39	12	60	37	36
Prim.Am.				
Nr. 40	27	30	25	22
Nr. 41	35	21	40	56
Nr. 42	0	71	81	114
Nr. 43	48	33	86	30
Nr. 44	34	30	30	-
Nr. 45	65	64	43	65
Nr. 46	60	54	-	-
Nr. 47	34	66	18	189
Nr. 48	58	49	29	-
Nr. 49	35	-	45	98
Nr. 50	283	41	30	25
Nr. 51	32	40	34	39
Nr. 52	60	48	48	35
Nr. 53	20	229	41	69
CLI-Gal.				
Nr. 54	105	270	223	186
Nr. 55	44	144	177	282
Nr. 56	29	105	-	187
Nr. 57	63	56	132	250
Nr. 58	540	72	293	359
Nr. 59	355	317	291	392
Nr. 60	54	183	grav.	grav.
Nr. 61	362	207	155	323
Nr. 62	89	145	180	162

E_2-Werte in pg/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
CLI-Gal.				
Nr. 63	331	284	91	-
Nr. 64	77	138	144	-
CLI o.G.				
Nr. 65	535	-	184	195
Nr. 66	253	214	54	214
Nr. 67	113	141	62	94
Nr. 68	209	168	212	202
Nr. 69	89	19	48	27
Nr. 70	102	162	165	141
Nr. 71	74	64	304	78
St.-L.				
Nr. 72	36	136	133	207
Nr. 73	49	38	62	61
Nr. 74	69	72	88	65
Nr. 75	275	43	66	101
Nr. 76	104	-	79	267
Nr. 77	43	126	41	175
Nr. 78	-	95	179	126

Progesteronwerte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
A.-G.				
Nr. 1	0,2	0,4	0,5	0,5
Nr. 2	0,6	1,2	0,6	grav.
Nr. 3	0,1	0,07	0,06	9,9
Nr. 4	0,3	0,4	grav.	grav.
Nr. 5	0,3	2,5	0,4	4,3
Nr. 6	0,4	0,8	0,8	11,5
Nr. 7	0,2	1,3	-	1,1
Nr. 8	0,1	0,5	grav.	grav.
Nr. 9	0,5	1,8	-	32,8
Nr.10	3,0	0,2	0,2	0,2
p.p.A.-G.				
Nr. 11	-	0,06	grav.	grav.
Nr. 12	0,2	0,0	6,2	grav.
Nr. 13	0,03	-	-	-
Nr. 14	0,2	0,7	7,2	0,1
Nr. 15		9,0	1,9	0,2
Nr. 16	0,6	-	-	-
Nr. 17	-	0,2	0,8	1,6
Nr. 18	0,6	0,1	0,7	5,4
Nr. 19	0,2	1,0	1,3	3,6
Nr. 79	-	0,5	-	-
S.-T.				
Nr. 20	-	2,8	7,2	grav.
Nr. 21	-	0,1	0,1	0,2
Nr. 22	0,3	0,2	2,0	12,4
Nr. 23	0,6	5,4	grav.	grav.
A.o.G.				
Nr. 24	0,3	0,3	0,5	0,2
Nr. 25	0,2	1,8	0,3	-
Nr. 26	0,3	0,5	0,5	0,6
Nr. 27	-	-	0,0	0,3
Nr. 28	0,5	0,4	0,2	0,4
Nr. 29	0,3	1,1	0,1	0,7
Nr. 30	0,3	0,3	0,5	0,3

Progesteronwerte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
Anorexie				
Nr. 31	0,4	0,4	-	-
Nr. 32	0,2	0,2	0,5	0,2
Nr. 33	0,4	0,4	0,9	0,2
Nr. 34	0,6	0,4	0,4	-
Nr. 35	0,3	0,4	0,3	-
Nr. 36	1,4	3,8	0,3	-
Nr. 37	0,2	-	0,2	0,2
Nr. 38	-	0,2	0,1	-
Nr. 39	0,01	0,3	1,2	0,5
Prim.A.				
Nr. 40	0,1	0,07	0,04	0,06
Nr. 41	0,4	0,2	0,3	0,5
Nr. 42	0,4	0,6	0,5	0,7
Nr. 43	0,1	0,1	0,6	0,2
Nr. 44	0,01	0,06	0,05	-
Nr. 45	0,3	0,2	0,2	0,4
Nr. 46	0,3	0,5	-	-
Nr. 47	0,3	0,5	0,3	1,4
Nr. 48	0,4	0,3	0,5	-
Nr. 49	0,2	-	0,0	1,1
Nr. 50	-	0,3	0,0	0,0
Nr. 51	0,4	0,4	0,4	0,2
Nr. 52	0,2	0,2	0,4	0,3
Nr. 53	0,3	0,5	0,5	0,2
CLI-Gal.				
Nr. 54	1,9	7,9	5,4	6,6
Nr. 55	0,4	0,4	6,0	0,3
Nr. 56	0,1	4,2	-	8,6
Nr. 57	2,4	0,8	0,4	5,0
Nr. 58	0,6	0,6	4,4	2,8
Nr. 59	0,9	0,8	5,0	12,2
Nr. 60	0,3	9,6	grav.	grav.
Nr. 61	0,3	0,4	8,7	1,2
Nr. 62	0,3	8,7	12,6	9,4

Progesteronwerte in ng/ml

Patientin	vor CB	1 Mo CB	2 Mo CB	3 Mo CB
CLI-Gal.				
Nr. 63	6,0	8,1	1,8	-
Nr. 64	7,5	6,2	0,5	-
CLI o.G.				
Nr. 65	-	-	0,0	5,0
Nr. 66	1,4	5,7	7,1	1,7
Nr. 67	5,3	8,3	0,2	9,3
Nr. 68	7,3	5,5	4,4	2,8
Nr. 69	0,8	2,6	2,3	2,6
Nr. 70	4,1	7,7	5,2	12,6
Nr. 71	2,5	2,5	10,1	6,2
St.-L.				
Nr. 72	0,3	0,3	8,8	6,7
Nr. 73	0,4	0,3	0,1	0,4
Nr. 74	0,4	0,3	0,5	0,3
Nr. 75	1,0	0,3	0,7	1,1
Nr. 76	0,5	-	0,2	0,4
Nr. 77	0,3	5,8	0,3	0,8
Nr. 78	-	0,4	0,8	0,3

LRH-Tests

(Einteilung nach dem HPGI nach Keller et al., 63)

Patientin	Ergebnis	Patientin	Ergebnis
Nr. 1	BII/R_1	Nr. 32	BII/R_1
Nr. 2	$BIII/R_2$	Nr. 33	BI/R_1
Nr. 3	$BIII/R_2$	Nr. 34	BII/R_2
Nr. 4	BI/R_1	Nr. 35	BII/R_0
Nr. 5	BII/R_2	Nr. 36	BI/R_1
Nr. 6	BI/R_2	Nr. 37	BI/R_2
Nr. 7	$BIII/R_2$	Nr. 38	BII/R_2
Nr. 8	$BIII/R_2$	Nr. 39	$BIII/R_0$
Nr. 9	$BIII/R_0$	Nr. 40	BI/R_1
Nr.10	BI/R_0	Nr. 41	BI/R_0
Nr. 11	BII/R_2	Nr. 42	BII/R_2
Nr. 12	$BIII/R_2$	Nr. 43	BI/R_1
Nr. 13	BII/R_2	Nr. 44	BI/R_0
Nr. 15	$BIII/R_2$ 9	Nr. 45	$BIII/R_2$
Nr. 16	BII/R_2	Nr. 46	$BIII/R_2$
Nr. 17	$BIII/R_2$	Nr. 47	BII/R_2
Nr. 19	BI/R_0	Nr. 48	BII/R_2
Nr. 20	BII/R_1	Nr. 49	BII/R_2
Nr. 21	BI/R_0	Nr. 50	BII/R_2
Nr. 22	BII/R_0	Nr. 51	BI/R_0
Nr. 23	BII/R_2	Nr. 52	BII/R_0
Nr. 24	BI/R_1	Nr. 53	BII/R_1
Nr. 25	BI/R_0	Nr. 60	BI/R_2
Nr. 26	BI/R_2	Nr. 72	BII/R_2
Nr. 27	BI/R_0	Nr. 73	$BIII/R_2$
Nr. 28	BI/R_0	Nr. 74	$BIII/R_2$
Nr. 29	$BIII/R_1$	Nr. 75	$BIII/R_2$
Nr. 30	BII/R_2	Nr. 76	$BIII/R_2$
Nr. 31	BII/R_2	Nr. 77	BII/R_2
		Nr. 78	$BIII/R_2$

Literaturverzeichnis

1. S. Abu-Fadil, G. Devane, T.M. Siler, and S.S. Yen: Effects of Oral Contraceptive Steroids on Pituitary Prolactin Secretion. Contraception. 13, 1-14 (1976)

2. T. Aono, A. Miyake, T. Shioji, T. Kinuggasa, T. Onishi, and K. Kurachi: Impaired LH Release Following Exogenous Estrogen Administration in Patients with Amenorrhea-Galactorrhea Syndrome. JCE&M. 42, 696-702 (1976)

3. D.F. Archer, H.R. Nankin, P.F. Gabos, J. Maroon, S. Nosetz, S.R. Wadhwa, and J.B. Josimovich: Serum Prolactin in Patients with Inappropriate Lactation. Am.J.Obstet.Gynec. 119, 466-472 (1974)

4. M.L. Aubert, M.M. Grumbach, and S.L. Kaplan: Heterologous Radioimmunoassay for Plasma Prolactin (hPRL); Values in Normal Subjects. Puberty, Pregnancy, and in Pituitary Disorders. Acta Endocrinologica. 77, 460-476 (1974)

5. M.L. Aubert, P.C. Sizonenko, S.L. Kaplan, and M.M. Grumbach: The Ontogenesis of Human Prolactin from Fetal Life to Puberty. In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.C. Crosignani and C. Robyn. London-New York-San Francisco. 1977 S. 9-20

6. T. Bergh, S.J. Nillius, and L. Wide: Hyperprolacinemia in Amenorrhea - Incidence and Clinical Significance Acta Endocrinologica.86, 683-694 (1977)

7. P. Berle: Prolaktin und seine Bedeutung für die Laktation beim Menschen und beim Tier. Zentralblatt für Gynäkologie. 94, 1681-1686 (1972)

8. G.M. Besser, M.O. Thorner, J.A.H. Wass, C.H. Mortimer, and T. Yeo: Therapeutic Use of Bromocriptine and Growth Hormone Release Inhibiting Hormone. Prog. Reprod. Biol. 2, 261-278 (1977)

9. G.M. Besser, M.O. Thorner: Bromocriptine in the Treatment of the Hyperprolactinemia-Hypogonadism Syndromes. Postgradiate Medical Journal. 52, 66-70 (1976)

10. E. Billeter and E. Flückiger: Evidence for a Luteolytic Function of Prolactin in the Intact Cyclic Rat Using 2-Br-alpha-ergocryptine. Experientia. 27, 464 (1971)

11. J.A. Board and A.S. Bhatnagar: Serum Prolactin Levels in Galactorrhea.
Am.J.Obstet.Gynec. 123, 41-45 (1975)

12. L.-J. van Bogart: Les hormones mammotropes. Regulation interne et interférences médicamenteuses. (en dehors de la gestation et de la lactation).
La nouvelle presse médicale. Bd. 9, 659-664 (1975)

13. H.G. Bohnet, H.J. Wiest, H.G. Dahlén, H.P.G. Schneider: Die pulsatile LH-Fluktuation (Spiking) in Abhängigkeit vom zirkulierenden Prolaktin. Untersuchungen bei physiologischer (Puerperium), bei funktionell pathologischer, sowie unter TRH induzierter Hyperprolaktinämie.
Endodrinologie. 66, 158-172 (1975)

14. H.G. Bohnet und H.P.G. Schneider: Prolactin as a Cause of Anovulation.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977 S.153-159

15. R.M. Boyar, S. Kapen, J.W. Finkelstein, M. Perlow, J.F. Sassin, D.K. Fukushima, E.D. Weitzman, and L. Hellmann: Hypothalamic-Pituitary Function in Diverse Hyperprolactinemic States.
Journ. of Clin. Invest. 53, 1591 (1974)

16. R.M. Boyar, S. Kapen, E.D. Weitzman, and L. Hellmann: Pituitary Microadenoma and Hyperprolactinemia. A Cause of Unexplained Secondary Amenorrhea.
New England Journ. of Medicine. 294, 263-265 (1976)

17. M.T. Buckman and G.T. Peake: Estrogen Potentiation of Phenothiazine-Induced Prolactin Secretion in Man.
JCE&M. 37, 977-980 (1973)

18. C.J. Canfield and R.W.Bates: Nonpuerperal Galactorrhea.
New England Journ. of Medicine.273, 897-902 (1965)

19. R.S. Corbey, R.M. Lequin, and R. Rolland: Hyperprolactinemia and Secondary Amenorrhea.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977,S. 203-215

20. H. Corrodi, K. Fuxe, T. Hökfeld, P. Lidbrink, and U. Ungersedt: Effect of Ergot Drugs on Central Catecholamine Neurons: Evidence for a Stimulation of Central Dopamine Neurons.
J. Pharm. Pharmacie. 25, 409 (1973)

21. P.G. Crosignani, M. Peracchi, A. D'Alberton, G.C. Lombroso Finzi, L. Trojsi, G. Cammareri, A. Caccomo, A. Attanasio, and E. Rechini: Different Approaches to the Treatment of Hyperprolactinemic States. In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn. London-New York-San Francisco. 1977, S. 273-284

22. M. Ben-David, A. Danon, and F.G. Sulman: Evidence for an Antagonism Between Prolactin and Gonadotropin Secretion. Effect of Methallibure on Perphenazine Induced Prolactin Secretion in Ovariectomized Rats. J. Endocr. 51, 719-725 (1971)

23. P. Delvoye, S.H. Hasan, M. L-Hermite, F. Neumann, and C. Robyn: Relationships Between Serum Levels of Prolactin, Oestrogens, LH, FSH and Progesterone During Menstruel Cycle and Treatment with Steroids. Acta Endocrinologica. Suppl. 177, 132 (1973)

24. P. Delvoye, H.-D. Taubert, O. Jürgensen, M. L'Hermite, J. Delogne, and C. Robyn: Influence of Circulating Prolactin Increased by a Psychotropic Drug on Gonadotropin and Progesterone Secretion. Acta Endocrinologica. Suppl. 184, 110 (1974)

25. R.P. Dickey and S.C. Stone: Effect of Bromo-Ergocryptine on Serum hPRL, hLH, hFSH, and Estradiol 17-β in Women with Galactorrhea-Amenorrhea. Obstetrics and Gynecology. 48, 84-89 (1976)

26. R.A. Donald, E.A. Espiner, S.C. Hodgkinson, and K. Evans: Measurement of Pituitary Hormones: Clinical Applications. 5. Prolactin. New Zealand Medical Journal. 566, 431-435 (1976)

27. J. Ehara, T.Siler, G. Vandenberg, Y.N. Sinha, S.S.C. Yen: Circulating Prolactin Levels During the Menstruel Cycle. Episodic Release and Diurnal Variation. Am. J. Obstet. Gynec. 117, 962-970 (1973)

28. M.F. El Etreby and P. Günzel: Sex Hormones. Effect on Prolactin Cells. Acta Endocrinologica. Suppl. 189, 3-15 (1974)

29. G. Faglia, P. Travaglini, B. Ambrosi, P. Beck-Peccoz, A. Parachi, G. Weber, R. Bara, R. Elli, and A. Spada: Some Aspects of Prolactin Influence on Gonadal Functions in Humans. Prog. reprod. Biol. 2, 256-260 (1977)

30. G. Faglia, P. Beck-Peccoz, P. Travaglini, B. Ambrosi, M. Rondenna, A. Parachi, A. Spada, G. Weber, R. Bara, and A. Rouzin: Functional Studies in Hyperprolactinemic States.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977, S. 225-238

31. E. Flückiger: The Pharmacology of Bromocriptine.
In: Pharmacological and Clinical Aspects of Bromocriptine (Parlodel).
In: Proceedings of a Symposium Held at the Royal College of Physicians.
London. 1976 S. 12-26

32. E. Flückiger: Pharmakologische Charakterisierung von CB 154.
Triangel. 14, 153-157 (1976)

33. E. Flückiger, W. Doepfner, M. Markó, and W. Niederer: Effect of Ergot Alkaloids on the Hypothalamic-Pituitary Axis.
Postgraduate Medical Journal, 52, 57-61 (1976)

34. P. Franchimont, C. Dourcy, J.J. Legros, A. Reuter, Y. Vrindts-Gevaert, J.R. van Cauwenberge, and U. Gaspard: Prolactin Levels During the Menstruel Cycle.
Clinic. Endocrin. 5, 643-650 (1976)

35. S. Franks. M.A.F. Murray, A.M. Jequier, S.J. Steele, J.D.N. Navarro, and H.S. Jacobs: Incidence and Significance of Hyperprolactinemia in Women with Amenorrhea.
Clinic. Endocrinology. 4, 597- 607 (1975)

36. S. Franks, H.S. Jacobs, M.G.R. Hull, S.J. Steele: Management of Hyperprolactinemic Amenorrhea.
Brit. Journal of Obstetrics and Gynecology. 84, 235-241 (1977)

37. S. Franks and H.S. Jacobs: Characterization and Management of Hyperprolactinemic Amenorrhea.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977, S. 245-258

38. E. Friedrich, E.R. Jaeger-Whitegiver, M. Bieder, H. Halverscheid, B. Penke, P. Pallai, E. Keller und A.E. Schindler: Standardization of Specific Radioimmunoassays for Plasma Progesterone, Estradiol, Estrone and Androstenedione.
Acta Endocrinologica. Suppl. 184, 89 (1974)

39. R.B. Gates, H. Friesen, and N.A. Samaan: Inappropriate Lactation and Amenorrhea: Pathological and Diagnostic Considerations.
Acta Endocrinologica. 72, 101-104 (1973)

40. G.D. Gibbens: Bromocriptine in Secondary Amenorrhea.
In: Pharmacological and Clinical Aspects of Bromocriptine. Proceedings of a Symposium Held at the Royal College of Physicians.
London. 1976, S. 96-97

41. C.L. Gillian, G.C.L. Lachelin, S. Abu-Fadil, and S.C. Yen: Functionel Delineation of Hyperprolactinemic Amenorrhea.
J.Clin.Endocrin.Metab. 44, 1163 (1977)

42. M.R. Glass, R.W. Shaw, J.W. Williams, W.R. Butt, R. Logan-Edwards, and D.R. London: The Control of Gonadotropin Release in Women with Hyperprolactinemic Amenorrhea: Effect of Estrogen and Progesterone on the LH and FSH Response to LHRH.
Clinical Endocrinology. 5, 521-530 (1976)

43. H.J. Guyda and H.G. Friesen: Serum Prolactin Levels in Humans from Birth to Adult Life.
Pediat. Research. 7, 534-540 (1973)

44. H.C. Haesslein and E.J. Lamb: Pituitary Tumors in Patients with Secondary Amenorrhea.
Am.J.Obstet.Gynec. 126, 759-767 (1976)

45. D.L. Healy, R.J. Pepperell, J. Stockdale, W.J. Bremner, and H.G. Burger: Pituitary Autonomy in Hyperprolactinemic Secondary Amenorrhea: Results of Hypothalamic-Pituitary Testing.
JCE&M. 44, 809-819 (1977)

46. D.L. Healy and H.G. Burger: Review: Human Prolactin-Recent Advances in Physiology and Therapy.
The Australian and New Zealands Journal of Obstetrics and Gynecology. 17, 61-78 (1977)

47. M. L'Hermite, A. Caufriez, and C.Robyn: Pathophysiology of Human Prolactin Secretion with Special Reference to Prolactin-Secreting Pituitary Adenomas and Isolated Galactorrhea.
In: Prolactin and Human Reproduction.ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn
London-New York-San Francisco. 1977 S. 179

48. M. L'Hermite, A. Caufriez, M. Vekemans, P. Denayer, and C. Robyn: Pharmacological and Pathological Aspects of Human Prolactin Secretion.
Prog. reprod. Biol. 2, 244-255 (1977)

49. E. Hirvonen, T. Ranta, and M. Seppälä: Prolactin Suppression Stimulates Clomiphene Responsiveness. Int. J. Fert. 21, 255-257 (1976)

50. T.Hökfelt, K. Fuxe: Effects of Prolactin and Ergot Alkaloids on the tuberoinfundibular Dopamine Neurons. Neuroendocrinology. 9, 100 (1972)

51. P. Hwang, H. Guyda, and H. Friesen: A Radioimmunoassay for Human Prolactin. Proc. natl. Acad. Sci. 68, 1902 (1971)

52. P. Hwang, H. Friesen, J. Hardy, and D. Wilansky: Biosynthesis of Human Growth Hormone and Prolactin by Normal Pituitary Glands and Pituitary Adenomas. J. Clin. Endocr. 33, 1-7 (1971)

53. P. Hwang, M. Robertson, H. Guyda, and H. Friesen: The Purification of Human Prolactin from Frozen Pituitary Glands. J.Clin.Endocr. 36, 1110 (1973)

54. H.S. Jacobs, S. Franks, M.A. Murray, M.G.R. Hull, S.J. Steele, and J.D.N. Nabarro: Clinical and Endocrine Features of Hyperprolactinemic Amenorrhea. Clinical Endocrinology. 5, 439-454 (1976)

55. H.S. Jacobs and S. Franks: Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemic Amenorrhea. In: Pharmacological and Clinical Aspects of Bromocriptine (Parlodel). Proceedings of a Symposium Held at the Royal College of Physicians. London. 1976 S. 63

56. R.B. Jaffe, B.H. Yuen, W.R. Keye, and A. Rees Midgley: Physilogic and Pathologic Profiles of Circulating Human Prolactin. Am. J. Obstet. Gynec. 117, 757-773 (1973)

57. L. Jaszman, V. Sternthal: Fortschritte in der Behandlung des Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndroms: Ovulationsauslösung und Hemmung der Milchsekretion mit 2-Br.-alpha-Ergo-cryptin. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 34, 59-64 (1974)

58. E.W. Joel, D.K. Schönberg, W. Ilg und E. Keller: Problems of optimization of double untibody radioimmunoassay of hLH, hFSH, and hGH. Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine. Vol. 1 I.A.E.A. Wien. S. 45-57 (1974)

59. J.R. Jones and G.P. Gentile: Incidence of Galactorrhea in Ovulatory and Anovulatory Females. Obstetrics and Gynecology. 45, 13-14 (1975)

60. O. Jürgensen, A. Wirth, C.v.Rauch, J.S.E. Dericks-Tan, K.v. Wild und H.-D. Taubert: Bromocriptin (CB 154) in der Behandlung der sekundären Amenorrhoe mit und ohne Hyperprolaktinämie.
Notabene medici. 6, 38-46 (1976)

61. G. Kann, J. Martinet, and A. Schirar: Modification of Gonadotrophin Secretion During Natural and Artificial Hyperprolactinemia in Ewe.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco 1977, S. 47

62. S. Kapen, R. Boyar, R. Treeman, A. Frantz, L. Hellman, and E.D. Weitzmann: Twenty-four Hour Secretory pattern of Gonodotropins and Prolactin in a Case of Chiari-Frommel-Syndrome.
JCE&M. 90, 234-239 (1975)

63. E. Keller, H.G. Dahlén, E. Friedrich, H.G. Bohnet, R. Richter, E.W. Joel, G. Schubring, W. Klemmt, H.-J. Staemmler, H.J. Wyss, A.E. Schindler, and H.P.G. Schneider: Human Pituitary Gonadotropin Index. I. Standardized LRH-Test. Criteria for Evaluation of Functional Amenorrhea.
JCE&M. 40, 959-969 (1975)

64. Th. A. Klein and D.R. Mishell: Gonadotropin, Prolactin and Steroid Hormone Levels after Discontinuation of Oral Contraceptives.
Am. J. Obstet. Gynec. 127, 585 (1977)

65. D.L. Kleinberg and A.G. Frantz: Human Prolactin: Measurement in Plasma by in vitro Bioassay.
Journal of Clinical Investigation. 50, 1157-1168 (1971)

66. H.J. Künzig, W. Geiger, K.D. Schulz, and K.H. Lose: Treatment of Galactorrhea-Amenorrhea Syndrome with 2-Br.-alpha-ergocryptine. Clinical Response and Pattern of Pituitary and Steroid Hormones before and during Therapy.
Arch. Gynäk. 218, 85-94 (1975)

67. A. Labhardt (Hrsg.): Klinik der inneren Sekretion.
Berlin-Heidelberg-New York 1971

68. G.C.L. Lachelin, H. Leblanc, and S.S.C. Yen: The Inhibitory Effect of Dopamine Agonists on LH Release in Women.
JCE&M. 44, 728 (1977)

69. S.W.J. Lamberts, J.C. Birkenhäger, and H.G. Kwa: Basal and TRH-Stimulated Prolactin in Patients with Pituitary Tumors.
Clinical Endocrinology. 5, 709-711 (1976)

70. P.C. Leighton, A.S. McNelly, and T. Chard: Short-term Variation in Blood Levels of Prolactin in Women. J. Endocr. 68, 177-178 (1976)

71. T. Lemarchand-Beraud, M. Reymond, C. Berthier, and I. Rey: Effects of Oestrogens on Prolactin and TSH Response to TRH in Adolescents and Women During Menstruel Cycle and after Oral Contraceptives. In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn. London-New York-San Francisco. 1977, S. 135

72. E.A. Lenton, O.S. Sobowale, J.D. Cooke: Prolactin Concentrations in Ovulatory but Infertile Women. Treatment with Bromocriptine. Brit. Medical Journal. 2, 1179 (1977)

73. R.M. McLeod and J.E. Lehmeyer: Regulation of the Synthesis and Release of Prolactin. In: Wolstenholme and Knight: Lactogenic Hormones. Churchill-Livingstone-Edinburgh-London. 1972, 53-76

74. R.M. McLeod and J.E. Lehmeyer: Studies on the Mechanisms of the Dopamine-Mediated Inhibition of Prolactin Secretion. Endocrinology. 94, 1077-1085 (1974)

75. G. Leyendecker, W. Nocke, M. Schmidt-Gollwitzer, W. Entzian und E. del Pozo: Klinik der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe. Gynäkologe. 10, 93-108 (1977)

76. S.J. Lloyd, J.B. Josimovich and D.F. Archer: Amenorrhea and Galactorrhea. Results of Therapy with 2-Bromo-alpha-ergocryptine (CB 154). Am. J. Obstet. Gynec. 125, 85 (1975)

77. D.R. London, M.R. Glass, R.W. Shaw, W.R. Butt, and R. Logan-Edwards: The Modulation by Ovarian Hormones of Gonadotropin Release in Hyperprolactinemic Women. In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn. London-New York-San Francisco. 1977, S. 119

78. P.F.A. van Look, A.S. McNeilly, W.M. Hunter, and D. T. Baird: The Role of Prolactin in Secondary Amenorrhea. In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn. London-New York-San Francisco. 1977, S. 217

79. P.M. Lutterbeck, J.S. Pryor, L. Varga, and R. Wenner: Treatment of non Perperal Galactorrhea with an Ergot Alkaloid. Brit. med. Journal. 3, 228 (1971)

80. W.B. Malarkey and P. Beck: Twenty-Four-Hour Prolactin Profiles in Normal and Desease States. Failure of Thyroxine to Modify Prolactin Secretion.
JCE&M. 40, 708-711 (1975)

81. W.B. Malarkey: Nonpuerperal Lactation and Normal Prolactin Regulation.
JCE&M. 40, 198-204 (1975)

82. W.B. Malarkey and J.C. Johnson: Pituitary Tumors and Hyperprolactinemia.
Archives of internal medicine. 136, 40-44 (1976)

83. C.M. March, O.A. Kletzky, and V. Davanjan: Clinical Response to CB 154 and the Pituitary Response to Thyrotropin-Releasing Hormone, Gonadotrophin-Releasing Hormone in Patients with Galactorrhea-Amenorrhea.
Fertility and Sterility. 28, 521-525 (1977)

84. J. Meites and J.A. Clemens: Hypothalamic Control of Prolactin Secretion.
Vitam. and Horm. 30, 165 (1972)

85. K.P. McNatty, R.S. Sawers, and A.S.McNeilly: A Possible Role for Prolactin in Control of Steroid Secretion of the Human Grafian Follicle.
Nature. 250, 653-655 (1974)

86. K.P. McNatty, A.S. McNeilly, and R.S. Sawers: Prolactin and Progesterone Secretion by Human Granulosa Cells in vitro.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977, S. 109

87. S. Nader, J.M. Kjeld, C.M. Blair, M. Tooley and H. Gordon: A Study of the Effect of Bromocriptine on Serum Oestradiol, Prolactin, and Follicle Stimulating Hormone Levels in Puerperal Women.
Brit.J.Obstet.Gynec. 82, 750-754 (1975)

88. S. Nader, K. Mashiter, F.H. Doyle, and G.F. Joplin: Galactorrhea, Hyperprolactinemia and Pituitary Tumors in the Female.
Clinical Endocrinology. 5, 245-251 (1976)

89. J. Nokins, M. Vekemans, M. L'Hermite, and C. Robyn: Circadian Peridiocity of Serum Prolactin Concentrations in Man.
Brit. Med. Journal. 3, 561-562 (1972)

90. D.C. Parker, L.G. Rossman, and E.F. Vanderlaan: Sleep-Related, Nyctohemeral and Briefly Episodic Variation in Human Plasma Prolactin Concentrations.
JCE&M. 36, 1119-1124 (1973)

91. D.C. Parker, L.G. Rossman, and E.F. Vanderlaan: Relation of Sleep-Entrained Human Prolactin Release to REM/non-REM Cycles.
JCE&M. 38, 646-651 (1972)

92. J.L. Pasteels: Inhibition de la sécrétion de prolactine par l'ergocornine et la 2-Br-alpha-ergocryptine: action directe sur l'hypophyse en culture.
Ann.Endocrin. 37, 188-192 (1971)

93. R.J. Pepperell, J.H. Evans, J.B. Brown: Serum Prolactin Levels and the Value of Bromocriptine in the Treatment of Anovulatory Infertility.
Brit. J. Obstet. Gynec. 84, 58-66 (1977)

94. R.J. Pepperell, J.H. Evans, J.B. Brown, M.I. Bright, M.A. Smith, H.G. Burger, and D. Healy: A Study of the Effects of Bromocriptine on Serum Prolactin, Follicle Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone and on Ovarian Responsiveness to Exogenous Gonadotrophins in Anovulatory Women.
Brit. J. Obstet. Gynec. 84, 456-463 (1977)

95. F. Perez-Lopez: Hypothalamic Pituitary Disorders Expressed by Galactorrhea.
Journal of Obstetrics and Gynecology. 46, 621-626 (1975)

96. A. Pertezlan, S. Assa, R. Keret, and Z. Laron: Prolactin Secretion in Girls with Isolated Gonadotrophin Deficiency.
Clinical Endocrinology. 7, 429 (1977)

97. A.N. Poindexter, V.C. Buttram, P.K. Besch, and B. Lash: Circulating Prolactin Levels. I. Normal Females.
Internation.Journal of Fertility. 22, 1 (1977)

98. E. del Pozo, M. Goldstein, H. Friesen, R. Brun del Re, and U. Eppenberger: Lack of Action of Prolactin Suppression on the Regulation of the Human Menstrual Cycle.
Am. J. Obstet. Gynec. 123, 719 (1975)

98a. E. del Pozo: Bromocriptin (CB 154) zur Unterdrückung der puerperalen und pathologischen Laktation.
Schweiz. Med. Rundschau. 7, 181-185 (1976)

99. E. del Pozo and J. Lancranjan: Clinical Use of Drugs Modifying the Release of Pituitary Hormones.
Frontiers in Neuroendocrinology. ed. by W. Ganong and L. Martini.
New York 1977, S. 1

100. E. del Pozo, J. Hiba, J. Lancranjan, and H.J. Künzig: Prolactin Measurements Throughout the Life Cycle: Endocrine Correlations.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977, S. 61

101. F.I. Reyes, F. Gomez, and C. Faiman: Hyperprolactinemia. A 5 Year Experience.
In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977, S. 259

102. H.K. Rjosk, K. von Werder und R. Fahlbusch: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 36, 575-587 (1976)

103. H.K. Rjosk: Zur klinischen Bedeutung von Prolaktin. Ergebnisse eines Rundtischgesprächs.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 36, 62-65 (1976)

104. C. Robyn, P. Delvoye, J. Nokin, M. Vekemans, M. Badawi, F.P. Perez-Lopez, and M. L'Hermite: Prolactin and Human Reproduction.
In: Human Prolactin. ed. by J.L. Pasteels and C. Robyn.
Intern. Congr. Ser. No. 308, 167-188 (1973)

105. C. Robyn, M. Vekemans, P. Delvoye, V. Jostens-Defleur, A. Caufriez, and M. L'Hermite: Prolactin and Fertility Control in Women.
In: Growth Hormone and Related Peptides. ed. by A. Pecile and E.E. Müller. Excerpta Medica. Amsterdam 1975, S. 396-406

106. C. Robyn, P. Delvoye, C. van Exter, M. Vekemans, A. Caufriez, P. de Nayer, J. Delogne-Desnoeck, and M. L'Hermite: Physiological and Pharmacological Factors Influencing Prolactin Secretion and Their Relation to Human Reproduction.
In: Prolactin and Human Reproduction ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn.
London-New York-San Francisco. 1977, S. 71

107. C. Robyn, P. Delvoye, M. Vekemans, A. Caufriez, A. Michaux-Duchéne, and M. L'Hermite: Physiological Aspects of Human Prolactin Secretion.
Prog. reprod. Biol. 2, 204 (1977)

108. R. Rolland, L.A. Schellekens, and R.M. Lequin: Successful Treatment of Galactorrhea and Amenorrhea and Subsequent Restoration of Ovarian Function by a New Ergot Alkaloid 2-Brom-alpha-ergocryptine.
Clin. Endocrin. 3, 155 (1974)

109. R. Rolland and R.S. Corbey: Hyperprolactinemia and Hypogonadism in the Human Female.
Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 7, 337 (1977)

110. L. Sachs: Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin-Heidelberg-New York. 1971

111. T. Saito and B.B. Saxena: Specific Receptors for Prolactin in the Ovary.
Acta Endocrinologica. 80, 126-137 (1975)

112. J.F. Sassin, A.G. Frantz, S. Kapen and E.D. Weitzmann: The Nocturnal Rise of Human Prolactin is Dependant on Sleep.
JCE&M. 37, 436-440 (1973)

113. M. Schmidt-Gollwitzer and B.B. Saxena: Radioimmunoassay on Human Prolactin (PRL).
Acta Endocrinologica. 80, 262-274 (1975)

114. H.P.G. Schneider und H.G. Bohnet: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe und Anovulation.
Gynäkologe. 10, 84-92 (1977)

115. K.-D. Schulz, W. Geiger, E. del Pozo, K.H. Lose, H. J. Künzig, J. Lancranjan: The Influence of the Prolactin-Inhibitor Bromocriptin (CB 154) on the Luteal Function in vivo.
Deutsche Gynäkologie. 224, 93-96 (1976)

116. K.-D. Schulz, W. Geiger, H.J. Künzig, W. Kloppenburg: Der Einfluß Prolaktin-inhibierender Substanzen auf den normalen Zyklus und auf prolaktinabhängige, normoprolaktinämische Erkrankungen.
Gynäkologe. 10, 113-120 (1977)

117. K.-D. Schulz: Die Behandlung verschiedener Formen der Ovarialinsuffizienz mit prolaktininhibierenden Substanzen.
Therapiewoche, 27, 96-101 (1977)

118. K. Seki and M. Seki: Successful Ovulation and Pregnancy Achieved by CB 154 (2-Br-alpha-ergocryptine) in a Woman with Chiari-Frommel Syndrome.
JCE&M. 38, 508 (1974)

119. K. Seki, M. Seki, and T. Okumura: Effect of CB-154 (2-Br-alpha-ergocryptine) On Serum Follicle Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone and Prolactin in Women with the Amenorrhea-Galactorrhea Syndrome.
Acta Endocrinologica. 79, 25-33 (1974)

120. M. Seppälä, E. Hirvonen, T. Ranta, P. Virkkunen, and J. Leppäluoto: Erhöhte Serumprolaktinspiegel bei Amenorrhoe.
Brit.Med.Journ. 2, 305-306 (1975)

121. M. Seppälä and E. Hirvonen: Bromocriptine Treatment of Secondary Amenorrhea.
Lancet. No. 7970, 1154-1156 (1976)

122. M.R. Spiegel: Theory and Problems of Statistics. New York-St. Louis-San-Francisco-Toronto-Sydney. 1961

123. H.G. Spies and M.T. Clegg: Pituitary as a Possible Site of Prolactin Feedback in Autoregulation. Neuroendocrinology 8, 205-212 (1971)

124. H.J. van der Steeg, H.J.T. Coelingh Bennink: Bromocriptine for Induction of Ovulation in normoprolactinemic post-pill Anovulation. The Lancet, 7971, 502-505 (1977)

125. G. Strauch, J. Mahoudeau, J.C. Valcke, and H. Bricaire: Anovulation and Hyperprolactinemia. Prog. reprod. Biol. 2, 279-282 (1977)

126. G. Strauch, J. Mahoudeau, J.C. Valcke, D. Thoquenne, L. Pique, and H. Bricaire: Studies on Reversal and Mechanism of Prolactin Induced Anovulation. In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn. 1977, S. 161

127. G. Strauch et H. Bricaire: Dynamique des modifications hormonales induites par la bromocriptine au cours des hyperprolactinémies. La nouvelle presse médicale. 6, 175-179 (1977)

128. G. Strauch, J.C. Valcke, J.A. Mahoudeau, and H. Bricaire: Hormonal Changes Induced by Bromocriptine (CB 154) at the Early Stage of Treatment. JCE&M. 44, 588-590 (1977)

129. M.O. Thorner, A.S. McNeilly, C.Hagen, and G.M. Besser: Long Term Treatment of Galactorrhea and Hypogonadism with Bromocriptine. Brit.Med.Journal, 2, 419-422 (1974)

130. M.O. Thorner and G.M. Besser: Treatment of Hypogonadism with Bromocriptine. In: Pharmacological and Clinical Aspects of Bromocriptine (Parlodel). Proceedings of a Symposium Held at the Royal College of Physicians. London. 1976, S. 54

131. M.O. Thorner and G.M. Besser: Hyperprolactinemia and Gonadal Function: Results of Bromocriptine Treatment. In: Prolactin and Human Reproduction. ed. by P.G. Crosignani and C. Robyn. London-New York-San Francisco. 1977, S. 285

132. G. Tolis, F. Naftolin: Induction of Menstruation with Bromocriptine in Patients with Euprolactinemic Amenorrhea. Am.J.Obstet.Gynec. 126, 426-429 (1976)

133. G. Tolis: Galactorrhea-Amenorrhea and Hyperprolactinemia: Pathophysiological Aspects and Diagnostic Tests. Clinical Endocrinology. Suppl. 6, 81 (1977)

133a. J. Tourniaire, D. Pallo, M. Févre, G. Poussin, B. Mazenod, I. Bachelot, G. Sassolas: Adénome àprolactine. Etude de la fonction gonadotrope par l'épreuve a la LHRH.
La nouvelle presse médicale. 4, 1263-1266 (1975)

134. R.W. Turkington: Secretion of Prolactin by Patients with Pituitary and Hypothalamic Tumors.
JCE&M. 34, 159-164 (1972)

135. J. E. Tyson, B. Andreasson, J. Huth, B. Smith, and H. Zacur: Neuroendokrine Dysfunotion in Galactorrhea-Amenorrhea after Oral Contraceptive Use.
Journal of Obstetrics and Gynecology. 46, 1-11 (1975)

136. J.E. Tyson, M. Khojandi, J. Huth, and B. Andreasson: The Influence of Prolactin Secretion on Human Lactation.
JCE&M. 40,764-773 (1975)

137. J.E. Tyson, M. Khojandi, J. Huth, B. Smith, and P. Thomas: Inhibition of Cyclic Gonadotropin Secretion by Endogenous Human Prolactin.
Am. J. Obstet. Gynec. 121, 375-379 (1975)

138. J.E. Tyson, H.A. Zacur, and E.A. Leontic: Influence of Prolactin on Human Ovarian Luteal Function.
Society for Gynecologic Investigation. 6, 30 (1976)

139. L. Varga, R. Wenner, E. del Pozo: Treatment of Galactorrhea-Amenorrhea Syndrome with Br-ergocryptine (CB 154): Restoration of Ovulatory Function and Fertility.
Am. J. Obstet. Gynec. 75, 117 (1973)

140. M. Vekemans, P. Delvoye, M. L'Hermite, and C. Robyn: Evolution des taux sériques de prolactine au cours du cycle menstruel. C.R. Acad. Sci. Paris.
Ser. D. 275, 2247-2250 (1972)

141. M. Vekemans, P. Delvoye, M. L'Hermite, and C. Robyn: Serum Prolactin Levels During the Menstruel Cycle.
JCE&M. 44, 989-993 (1977)

142. J.L. Voogt and W.F. Ganong: In vitro Evidence against the Anterior Pituitary as a Site of Negative Feedback of Prolactin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 147, 795-797 (1974)

143. R.H. Wiebe, C.B. Hammond, and S. Handwerger: Treatment of Functional Amenorrhea-Galactorrhea with 2-Bromoergocryptine.
Fertility and Sterility. 28, 426-433 (1977)

144. H.I. Wyss, E. del Pozo, P. Huber, U. Eppenberger, I. Werner und A. Campana: Corpus luteum-Insuffizienz bei Hyperprolaktinämie.
Gynäkologe. 10, 109-112 (1977)

145. S. Yarkoni, W.Z. Polishuk, J.M. Spitz, and M. Ben-David: Inhibitory Effect of Hyperprolactinemia on Induction of Ovulation by Gonadotrophins.
Fertility and Sterility. 28, 772-774 (1977)

146. R.L. Young, E.M. Bradley, J.W. Goldzieher, P.W. Myers, and F.R. Lecoqc: Spectrum of Nonpuerperal Galactorrhea: Report of Two Cases Evolving the Various Syndromes.
JCE&M. 27, 461-466 (1967)

147. A. Zarate, E.S. Canales. J. Soria, J. Garrido, L.S. Jacobs, and A.V. Schally: Pituitary Secretory Reserve in Patients with Amenorrhea Associated with Galactorrhea.
Annales d'Endocrinologie. 35, 535-545 (1974)

148. A. Zarate, E.S. Canales, H. Villalobos, J. Soria, L.S. Jacobs, A.J. Kastin, and A.V. Schally: Pituitary Hormonal Reserve in Patients Presenting Hyperprolactinemia, Intrasellar Masses, and Amenorrhea Without Galactorrhea.
JCE&M, 40, 1034-1037 (1975)

LEBENSLAUF

Am 27.9.1945 wurde ich, Doris Möckel, geb. Schultz, als Tochter der Näherin Erna Gieselmann in Herford, NRW geboren. 1951 heiratete meine Mutter den Kraftfahrer Wilhelm Schultz, und ich wurde einbenannt.

1952 - 1956	Grundschule in Herford
1956 - 1962	Realschule in Herford
1962 - 1965	Aufbauschule für Realschulabsolventen am Friedrichs-Gymnasium in Herford
SS 1965 - SS 1967	Studium der Germanistik und Geschichte an der Universität Münster
WS 1967/68 - SS 1970	Studium der Germanistik und Geschichte an der Universität Freiburg
Mai 1970	Staatsexamen für das Lehramt an Höheren Schulen
Sept. 1970 - Dez. 1971	Studienreferendarin in Sindelfingen und Stuttgart
Dez. 1971	Assessorenprüfung
SS 1972 - WS 1976/77	Studium der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen
22.7.1977	Staatsexamen
Seit Jan. 1978	Beschäftigung als Ausbildungsassistentin in freier Praxis

Seit Mai 1970 bin ich mit dem Dipl.-Volkswirt H. Möckel verheiratet.